UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — PARIS - OUEST

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis LEPAGE
Né le 16 décembre 1947, à Châteauroux (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

MANIFESTATIONS PULMONAIRES OU CERVICO-MÉDIASTINALES RÉVÉLATRICES D'UN CANCER PRIMITIF DU FOIE

(A PROPOS DE NEUF CAS)

Président : M. A. CORNET, Professeur titulaire

PARIS — 1973

UNIVERSITE RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — PARIS - OUEST

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Francis LEPAGE

Né le 16 décembre 1947, à Châteauroux (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

MANIFESTATIONS PULMONAIRES OU CERVICO-MÉDIASTINALES RÉVÉLATRICES D'UN CANCER PRIMITIF DU FOIE

(A PROPOS DE NEUF CAS)

Président : M. A. CORNET, Professeur titulaire

PARIS — 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Qui a participé à cette thèse.

A MA FEMME

A MES DEUX FILS

Avec tout mon amour.

A MA SOEUR

A MON FRERE

A MES BEAUX PARENTS

A MES BEAUX FRERES

ET A TOUTE MA FAMILLE

Avec toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE CORNET

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et qui nous a procuré plusieurs observations.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PIERRE RENAULT

Médecin biologiste des hôpitaux de Paris
Chef de service à l'hôpital Laënnec.

Pour la collaboration et l'aide précieuse qu'il nous a si aimablement apporté.

Avec nos vifs remerciements et notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-MARIE LE BOZEC
Chef de service de médecine générale du Centre hospitalier
de MANTES la JOLIE.

Pour le remercier de l'enseignement quotidien qu'il nous a prodigué et de l'accueil si chaleureux qu'il nous a fait dans son service.

Avec notre profonde reconnaissance et nos sentiments les plus respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY MOLINIER
Médecin adjoint au Centre hospitalier de
MANTES la JOLIE.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui nous a guidé dans son élaboration.

Avec toute notre gratitude et amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCHE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHOUBRAC

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BROUET

Qui nous ont permis de consulter leurs observations et nous les ont communiquées.

Avec tous nos remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE LAMY

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE BOCARD

Qui m'ont guidé dans la découverte de la médecine praticienne.

Avec tous mes remerciements.

INTRODUCTION

Le cancer primitif du foie est un des cancers viscéraux importants. Connu depuis longtemps dans nos pays à titre de tumeur rare, il est certainement devenu plus fréquent depuis ces dernières années (Péquignot, Mac Donald, Paton, Glenert). On connaît surtout sa très grande diffusion en Afrique Noire où il représente selon Berman plus de 90 % des cancers observés.

Cette diffusion extrême dans des pays assez proches dont les habitants viennent travailler en Europe, cette augmentation de fréquence en Europe même, sont préoccupantes. Le cancer primitif du foie atteint maintenant le seuil où la médecine clinique peut être appelée à son évocation fréquente et, éventuellement, à sa démonstration.

Ce travail essentiellement clinique vise à mettre en évidence un groupe de formes évolutives du cancer primitif du foie dont les premières manifestations sont métastatiques et hautes, se traduisant par des signes pulmonaires, médiastino-pulmonaires ou éventuellement cervicaux.

Ces formes n'ont guère été décrites jusqu'à présent. Elles peuvent entrer dans le cadre d'une carcinomatose générale. (Il est bien connu que les cancers du foie sont à l'origine de dispersion métastatique, mais on n'y pense guère de par leur rareté traditionnellement admise). Il est aussi des paysages cliniques et pathologiques trompeurs qui intéressent au premier chef les pneumologues et qui peuvent relever de façon surprenante d'un cancer du foie latent en son site d'origine.

Diverses méthodes connues depuis quelques années peuvent venir en aide au clinicien et faciliter ses recherches si tant est qu'une orientation diagnostic précise existe.

Notre travail est fondé sur l'étude de quarante cas de cancer primitifs du foie dont la révision nous a été confiée pour le plus grand

nombre par le Professeur agrégé Pierre Renault du service d'anatomo-pathologie de l'hôpital Laënnec. Trente-cinq de ces quarante cas concernent des malades autopsiés. Dans cinq cas la tumeur a été extraite ou biopsiée chirurgicalement. Un dernier cas concerne la biopsie d'un ganglion susclaviculaire.

Les circonstances des troubles cliniques initiaux ont été nettement déconcertantes dans neuf cas (début de type pulmonaire surtout) ; la confrontation avec le bilan lésionelle autopsique global en donne pourtant une explication puisque, dans vingt et un cas d'hépatomes avec métastases, dix-neuf comptent une localisation pulmonaire ou médiastinale.

Il nous paraît donc que le médecin clinicien est appelé parfois à une démarche inverse de celle qui est habituellement décrite dans les traités à propos de ces cancers : non pas évaluer la dissémination à partir d'une tumeur initiale connue, mais remonter à la notion d'un cancer du foie dans des conditions difficiles.

C'est donc une véritable forme clinique initiale, originale du cancer primitif du foie que nous seront amenés à décrire à propos de la relation de neuf observations.

0

0 0

O B S E R V A T I O N N° 1

Monsieur K. ... Madière, âgé de trente-huit ans, d'origine sénégalaise, en France depuis un an, ayant reçu la prévention par le B.C.G. le 30 avril 1971, est hospitalisé le 26 janvier 1972 dans le service du docteur LEBOZEC, pour un syndrome douloureux abdominal avec vomissements et intolérance digestive totale au cours d'un traitement anti-tuberculeux.

Histoire de la maladie.

C'est à la fin du mois de novembre 1971 que l'on découvre, lors d'un examen systématique de la médecine du travail, une opacité à bords réguliers dont la partie interne se confond avec le médiastin, située au niveau de l'arc moyen gauche et à douze centimètres sur les tomographies. Devant ces images d'adénopathies hilaires gauches, on hospitalise le malade en service de pneumologie.

On constate alors que le malade est porteur d'un souffle systolique de pointe irradiant vers le sternum et le foyer pulmonaire.

Le reste de l'examen est strictement normal (il n'y a pas d'hépatomégalie, pas d'altération de l'état général et les aires ganglionnaires sont libres).

La numération formule sanguine est normale, mais la vitesse de sédimentation est accélérée (67 mm à la première heure, 101 mm à la deuxième heure).

La cuti-réaction à la tuberculine est très positive.

A la bronchoscopie, on ne voit aucune anomalie. Mais une culture sur milieu de Lowenstein de la broncho-aspiration est revenue positive.

On entreprend alors un traitement anti-tuberculeux avec :

- streptomycine à la dose d'un gramme par jour en I M,
- rimifon à la dose de 4 comprimés par jour,
- ethambutol à la dose de 6 comprimés par jour.

Lors de cette hospitalisation, la découverte d'une sérologie positive a donné lieu à un traitement par la pénicilline.

On adresse alors le malade dans un sanatorium avec le diagnostic de primo-infection tuberculeuse, le 11 janvier 1972.

Pendant son séjour au sanatorium, une cuti-réaction à la tuberculine est notée positive. La vitesse de sédimentation est à 31 mm à la première heure et à 58 mm à la deuxième heure.

Un bilan hépatique pratiqué laisse voir :
- une bilirubine totale à 6 mg par litre,
- un Mac Lagan à 20 unités,
- un test de Gros à 1,5 ml
- des transaminases S G P T à 40 unités.

Le traitement anti-tuberculeux est poursuivi par :
- ethambutol cinq comprimés par jour,
- rimifon 500 mg par jour,
- tréventix.

Sur le plan cardiaque, on retrouve le même souffle systolique sans retentissement à l'électrocardiogramme.

Le 24 janvier 1972, surviennent des douleurs abdominales diffuses associées à des vomissements. Malgré l'arrêt du traitement antituberculeux, l'état du malade ne s'améliore pas. Devant la persistance de ces signes, on l'adresse à l'hôpital de Mantes la Jolie dans le service du docteur LEBOZEC.

Examen clinique à son entrée le 26 janvier 1972.

L'état général ne semble pas altéré excepté une anorexie globale.

L'examen pleuropulmonaire ne révèle aucune anomalie auscultatoire alors que les clichés thoraciques complétés par les tomographies laissent voir des opacités latéro-bronchiques gauches se prolongeant dans la région cervicale.

D'ailleurs, la palpation du creux susclaviculaire laisse percevoir des ganglions durs, mobiles, indolores. Ceux-ci n'étaient signalés dans aucun examen antérieur.

A l'examen cardio-vasculaire, les bruits du coeur sont réguliers et bien frappés. Le souffle systolique est retrouvé. Il est mésosystolique, et siège dans le quatrième espace intercostal gauche et n'irradie pas vers les vaisseaux du cou ni vers l'aisselle.

Ce souffle mésocardiaque est confirmé par un enregistrement phonocardiographique. L'électrocardiogramme est normal.

L'examen abdominal laisse voir un abdomen légèrement distendu, indolore, sans défense. On ne palpe pas d'hépato-splénomégalie. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale et à l'auscultation abdominale on ne perçoit aucun souffle.

La radiographie d'abdomen sans préparation est strictement normale. Il n'y a pas de surélévation de la coupole diaphragmatique droite ni de calcification intrahépatique.

L'examen neurologique et urologique ne montre aucune anomalie.

Les examens de laboratoire laissent voir :

- une numération formule sanguine normale,
- une vitesse de sédimentation accélérée à 74 mm à la première heure et 104 mm à la deuxième heure,
- une urée, une glycémie et un ionogramme sans anomalie,
- des recherches de BK à l'examen direct toutes négatives.

Dès son entrée, une cuti-réaction à la tuberculine est pratiquée et nous sommes surpris de la trouver négative de même qu'une intradermo à dix unités.

On décide alors de pratiquer une biopsie des ganglions susclaviculaires afin de confirmer la nature tuberculeuse de l'affection dont souffre le malade.

L'histodiagnostic de cette biopsie fait par le professeur RENAULT revient formel :

" Ce n'est pas un ganglion tuberculeux mais un ganglion tumoral. A l'intérieur de la capsule, il n'y a absolument plus de tissu lymphoïde ; toute la masse est tumorale. Les cellules sont pressées les unes contre les autres sans former aucun dessin appréciable par ordonnance réciproque. Il n'y a pas de stroma.

On peut néanmoins assurer que c'est là une tumeur épithéliale et même une tumeur apparentée au type glandulaire. C'est d'autre part une tumeur très maligne de par les nombreuses atypies nucléaires, la fréquence de noyaux gigantesques et le nombre élevé de figures de mitose.

Les cellules tumorales sont des éléments polygonaux ou cubiques ou cylindriques, de taille moyenne à cytoplasme assez abondant ; ce cytoplasme est parfois clair, parfois eosinophile, non vacuolé.

On s'est donc trouvé à envisager la possibilité, malgré le siège à gauche du ganglion, d'un point de départ hépatique ; ceci en partie par principe et du fait qu'il s'agit d'un Sénégalais chez qui les hépatomes primitifs sont extrêmement fréquents, d'autre part, parce qu'il existe une certaine similitude entre les cellules tumorales vues ici et les hépatocytes ; on note d'autre part un vague aspect endocrinoïde d'ensemble qui est également le fait d'hépatomes.

Cette notion d'un point de départ hépatique est donnée avec une certaine réserve mais elle mérite d'être prise en considération d'autant plus que les hépatomes primitifs ont une très forte tendance à métastaser précocement vers les poumons et le thorax en général " .

On demande alors toute une série d'examens comprenant :

- un bilan hépatique complet,
- une recherche d'alpha 1 foetoprotéine,
- des radiographies digestives et urinaires,
- une scintigraphie hépatique,
- une artériographie coeliaque.

Le bilan hépatique laisse voir :

- une bilirubine totale à 25 mg par litre dont 15 mg de direte,
- un cholestérol total à 1,85 g par litre,

- une réaction de Kunkel Zinc à 105 unités Vernes,
- une réaction de Mac Lagan à 65 unités Vernes,
- 1 test de Gros à 1,3 ml,
- des transaminases SGOTS à 160 unités,
- des phosphatases alcalines à 14 unités Bodansky,
- un taux de prothrombine à 50 %,
- un fer sérique à 82 gammas pour 100 ml,
- des protides totaux à 78 gr par litre,
- une hypergamma-globulinémie et une hyper-alpha 2 globulénimie (10,5 %) à l'électrophorèse, ce qui est surtout le fait des formes tumorales d'hépatomes à parenchyme extratomoral sain.

Les recherches d'alpha 1 foetoprotéine répétées se sont toutes avérées positives.

Le transit oesophago-gastro-duodénal, le lavement baryté et l'urographie intraveineuse ne révèlent aucune anomalie et aucune compression pouvant faire évoquer des métastases au niveau des chaînes ganglionnaires abdominales.

La scintigraphie hépatique triposturale par l'or colloïdal 198 pratiquée à l'hôpital américain, visualise une plage hypofixiante mieux visible sur l'incidence de profil, qui permet de localiser un processus expansif intra-hépatique. Il n'est bien sûr pas possible de faire un diagnostic de nature primitive ou secondaire car toutes les masses intrahépatiques constituant des nodules froids se traduisent par une lacune.

L'artériographie sélective du tronc coeliaque complétée d'une opacification de la mésentérique supérieure est effectuée par voie transfémorale grâce à la sonde radio-opaque béquillée d'Odman sous contrôle télévisé à l'hôpital américain.

L'injection dans le tronc coeliaque montre que ce dernier est de petit calibre à division normale. Il existe une artère hépatique

moyenne pour un foie total également de petite dimension. Il faut noter sur les troncs de l'artère hépatique commune et de l'artère splénique quelques petites irrégularités formées de petites empreintes. Les artères intrahépatiques sont de petit calibre et leurs branches de division sont assez désorganisées. Il existe manifestement en plein centre du foie d'assez nombreuses atypies vasculaires de type tumoral. Le temps artériel ne montre pas grand'chose sinon là encore quelques petits lacs sanguins. Il existe une toute petite artère pour le foie gauche qui lui-même doit être de volume très réduit.

Au temps du retour veineux, on voit une hépatographie assez hétérogène qui confirme également l'atteinte diffuse du foie.

L'injection de la mésentérique supérieure permet d'avoir une meilleure image du retour veineux. Elle ne montre aucune anomalie artérielle.

Il n'y a pas d'image de thrombose portale.

Il semble donc bien que le diagnostic d'hépatome soit confirmé bien que l'hyper-vascularisation soit assez modérée pour ce genre de tumeur et bien qu'il n'y ait pas d'augmentation importante du débit sanguin dans l'artère hépatique et pas de refoulement du tronc coeliaque, assez fréquent lors des hépatomes.

Devant l'association :

1°) du tableau biologique communément retrouvé dans les hépatomes avec une augmentation de la bilirubine, une augmentation des transaminases, une hyper alpha 2 et gamma-globulinémie, et une augmentation des phosphatases alcalines,

2°) de la recherche d'alpha 1 foetoprotéines positive,

3°) de la découverte d'une plage d'hypofixation à la gammagraphie,

4°) d'une plage d'hypervascularisation en plein centre du foie à l'artériographie sélective du tronc coeliaque,

le diagnostic évoqué par la ponction biopsie ganglionnaire ne fait plus aucun doute bien que cliniquement il n'existe aucun signe hépatique (pas d'hépatomégalie , pas de douleurs abdominales ni de signes d'hypertension portale).

On décide alors de rechercher des manifestations paranéoplasiques ; le cycle glycémique ne révèle aucune hypoglycémie.

Il n'y a pas d'hypercalcémie, ni d'hyperlipémie ni de polyglobulie.

Aucun désordre endocrinien (hypercorticisme, gynécomastie) n'est trouvé.

Les radiographies osseuses ne laissent voir aucune métastase.

Du point de vue thérapeutique, une hépatectomie réglée est refutée en raison des métastases ganglionnaires, il en est de même de la chimiothérapie régionale par cathétérisme de la veine ombilicale ou de l'artère hépatique par voie descendante ou ascendante.

On entreprend donc un traitement antimitotique par voie générale le 24 février 1972 qui consiste en une injection intraveineuse en perfusion d'un gramme de 5 Fluoro-uracile par jour associée à la prise per os de deux comprimés par jour de méthotrexate.

Le traitement antituberculeux comprenant du rimifon à la dose de 3 comprimés par jour, de l'ethambutol à la dose de 500 mg par jour et du trévintix à la dose d'un suppositoire par jour, est continué.

Evolution.

A la date de mise en route du traitement, l'auscultation du malade laisse toujours percevoir le souffle systolique mais celui-ci nous paraît différent et est considéré comme holosystolique, ce que confirme un nouvel enregistrement phonocardiographique. Il est à remarquer qu'il existe de légères modifications à l'électrocardiogramme à type de troubles de la repolarisation qui nous font évoquer un éventuel envahissement péricardique ou une compression de l'artère pulmonaire.

Le traitement antimitotique est poursuivi jusqu'au 7 mars, date à laquelle sont apparus des vomissements, une diarrhée, une stomatite et une baisse des globules blancs à 3 000. On est alors obligé d'interrompre le traitement antimitotique qui est remplacé par une réanimation par voie veineuse associée à de l'hydrocortisone.

Tous ces troubles régressent rapidement et la chimiothérapie est reprise dix jours plus tard par un gramme en intraveineuse de 5 Fluoro-uracile, le lundi, le mercredi et le vendredi. Le méthotréxate accusé des troubles digestifs et de la stomatite n'est pas repris. Par contre, le traitement antituberculeux est toujours poursuivi par éthambutol et rimifon.

Le traitement ainsi instauré n'est pas modifié jusqu'à la sortie du malade le 19 mai 1972. Il a reçu en tout 39 grammes de 5 Fluoro-uracile.

Sur le plan clinique, à sa sortie, on note une très légère augmentation du foie, de surface régulière, qui reste dans les limites de la normale. L'auscultation de la région hépatique ne laisse percevoir aucun souffle. Il persiste plusieurs adénopathies du creux sus-claviculaire gauche et le souffle systolique reste holosystolique.

Sur le plan biologique, le bilan de sortie révèle :

- une vitesse de sédimentation à 80 mm à la première heure et 103 mm à la deuxième heure,

- une numération formule sanguine avec 3.800.000 globules rouges, 5.000 globules blancs dont 56 % de polynucléaires neutrophiles,

- un bilan hépatique avec une bilirubine à 15 mg par litre au taux de prothrombine à 100 %, des transaminases à 200 unités, des phosphatases alcalines à 12 unités Bodansky, un Kunkel Zinc à 149 unités Vernes, une réaction de Mac Lagan à 110 unités Vernes et un test de Gros à 1,60 ml.

Malheureusement, le malade est retourné au Sénégal et nous n'en avons plus aucune nouvelle.

OBSERVATION N° 2

Monsieur M. ..., d'origine française, âgé de 44 ans, sans antécédents notables, non éthylique, semble-t-il, est hospitalisé dans le service du professeur CORNET en octobre 1969, à la suite d'une découverte d'adénopathies cervicales gauches lors d'un examen systématique de la médecine du travail.

Histoire de la maladie.

Lors de cette découverte, il n'existe aucun signe fonctionnel et l'état général est bien conservé.

Une ponction ganglionnaire ayant remené des cellules suspectes le malade subit, le 30 octobre 1969, un curage avec évidemment jugulo-carotidien gauche. L'examen extemporané est alors en faveur d'une tuberculose ganglionnaire. Mais l'examen anatomo-pathologique conclut outre les ganglions anciens d'origine tuberculeuse " à une métastase d'un carcinome épidermoïde peu différencié et non mature dont l'origine pourrait être recherchée au niveau des poumons, des voies aériennes supérieures ou du tube digestif " .

La recherche étiologique du foyer d'origine est négative :
- examen oto-rhino-laryngologique,
- radiographie pulmonaire,
- transit oeso-gastro-duodénal,
- lavement baryté.

On entreprend alors une cobalto-thérapie de 6 000 rads en six semaines sur la chaîne ganglionnaire jugulo-carotidienne gauche. On laisse ensuite sortir le malade.

En juillet 1970, s'installe progressivement une altération de l'état général avec une asthénie intense, une anorexie qui deviendra

progressivement complète, un amaigrissement qui atteindra quatorze kilos en un an, et un état subfébrile allant de 37° 5 à 38°. Il est aussi apparu des douleurs très intenses thoraciques basses droites et abdominales diffuses, mais prédominant à l'hypocondre droit. Des troubles digestifs accompagnent ces douleurs, à type de nausées incessantes et de ballonnement abdominal.

C'est alors que le malade est de nouveau hospitalisé.

Examen clinique à l'entrée en juillet 1970.

La palpation abdominale met alors en évidence, chez un homme cachectique une hépatomégalie volumineuse, dure, de surface irrégulière avec perception d'un nodule volumineux sur le lobe droit et d'un bord inférieur tranchant.

Le reste de l'examen clinique est négatif. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas de souffle abdominal et pas d'ictère. Les aires ganglionnaires sont libres.

Biologiquement.

Il existe une anémie modérée avec 3.500.000 hématies,
une hyperleucocytose à 33.000 dont 88 % de polynucléaires neutrophiles.

La ponction sternale est normale.

La vitesse de sédimentation est à 80 mm à la première heure, à 126 mm à la deuxième heure.

L'urée, la glycémie et le ionogramme sont sans anomalies.

Le bilan hépatique montre un syndrome de cholestase incomplète avec :

- une bilirubine totale à 10 mg par litre,
- des phosphatases alcalines à 32 U B,
- des transaminases S G P T à 8,
- des tests de floculation positifs avec un Gros à 1,15 ml
un Thymol à 50 U.

Radiologiquement.

L'abdomen sans préparation permet de constater une surélévation de la coupole diaphragmatique droite. Il n'y a pas de calcification intrahépatique.

Le transit oesophago-gastro-duodénal visualise un refoulement important à gauche de l'estomac.

Les radiographies pulmonaires, le lavement baryté et les radiographies osseuses sont normales.

Une scintigraphie hépatique est alors pratiquée. Elle montre, sous la forme d'une volumineuse lacune située à la partie supérieure du lobe droit, une grosse masse.

Le diagnostic du cancer secondaire du foie est alors porté. Le foyer primitif est inconnu : l'examen clinique, les examens complémentaires, les explorations oto-rhino-laryngologiques s'étant avérées de nouveau négatifs.

On décide alors d'entreprendre un traitement antimitotique de 5 Fluoro-uracile à raison de trois ampoules en intramusculaires par jour.

Peu à peu, l'état du malade se dégrade avec apparition d'un ictère, une augmentation de l'hépatomégalie et une altération de plus en plus marquée de l'état général.

L'évolution est alors précipitée par l'apparition de foyers pulmonaires bilatéraux et le malade meurt dans un tableau de cachexie.

La vérification macroscopique montre :

- une lame d'ascite,
- un foie pesant trois kilos contenant une grosse masse néoplasique dans le lobe droit et dans le lobe gauche, de multiples nodules polychromes (jaunâtres ou hémorragiques nécrosés),
- un cadre duodénal réuni au hile du foie par un bloc dur polynodulaire d'aspect néoplasique d'où ressort une grosse vésicule distendue blanchâtre, contenant un liquide clair, un peu muqueux (hydrocholécyste) ;

- le collet vésiculaire présente un petit noyau sous-muqueux en " yoyo " qui semble être en fait un noyau métastatique. Le Choledoque est perméable.

- le pancréas, normal en lui-même, est entouré de ganglions tumoraux et infiltré par l'un d'eux à son bord supérieur,
- le tronc porte est libre ainsi que la veine splénique,
- tous les autres organes sont normaux.

L'examen histologique confirme que :

- la masse tumorale principale hépatique et les noyaux retrouvés dans le lobe gauche ont la même structure que celle d'un hépatome : tumeur faite de cellules monomorphes groupées en plages avec quelques ébauches trabéculaires. Il existe à côté, une cirrhose faite de nodules d'assez grande taille.

- les ganglions retrouvés dans la région péripancréatique sont envahis par la même prolifération tumorale faite de cellules tantôt groupées en plages ou en travées, tantôt indépendantes. Il faut noter ici la grande importance des monstruosités nucléaires, caractère qu'on retrouve assez habituellement dans certaines formes d'hépatomes.

En conclusion.

Le point notable de cette observation est la survenue, un an auparavant, d'adénopathies cervicales où la structure tumorale a été trouvée identique à celle de la tumeur hépatique et qui a été la manifestation initiale de la maladie.

O B S E R V A T I O N N° 3

Mademoiselle E. ... Névarté, d'origine arménienne, âgée de 70 ans, n'ayant aucun antécédent médico-chirurgical notable excepté une syphilis à l'âge de 27 ans, est hospitalisée en juin 1970 dans le service du professeur MARCHE, à la suite d'une découverte d'opacités multiples bilatérales pulmonaires en " lâcher de ballons " lors de la prise d'un cliché thoracique pour une altération de l'état général.

Histoire de la maladie.

Depuis six mois s'installait une altération de l'état général progressivement croissante avec :

- une asthénie importante,
- une anorexie globale,
- et surtout un amaigrissement important atteignant 14 kilos en six mois.

Depuis deux mois, cette altération de l'état général s'accompagnait de céphalées et surtout de douleurs thoraciques intenses variables dans leur caractère et dans leur siège, tantôt précordiales, tantôt axillaires, sous scapulaires ou encore rachidiennes.

Il existait également une dyspnée au moindre effort et une toux coqueluchoïde sèche la plupart du temps mais ramenant parfois une expectoration muqueuse.

C'est alors qu'une radiographie pulmonaire est faite et découvre un " lacher de ballons " pulmonaire avec un élargissement médiastinal.

Examen clinique le 5 juin 1970, lors de son entrée.

On constate l'atteinte de l'état général avec un décalage thermique à 38 °, une pâleur et un aspect cachectique.

A la palpation du creux susclaviculaire droit on perçoit une masse arrondie quoique polylobée dure, bien limitée, relativement mobile, non adhérente avec les plans superficiels, de quatre centimètres de diamètre.

Il existe aussi deux ganglions axillaires droits de petite taille durs et mobiles.

L'examen pulmonaire met en évidence un épanchement pleural droit avec une diminution du murmure vésiculaire, une augmentation des vibrations vocales et une matité. La ponction pleurale ramène un liquide séro-hémmoragique, avec 82 % de lymphocytes. La recherche de cellules cancéreuses dans ce liquide a été négative ainsi que les cultures.

A la palpation abdominale, on est frappé par la présence d'une masse épigastrique dure, irrégulière, mobile avec la respiration, de la taille d'un poing avec un ressaut en marche d'escalier. On considère que cette masse est vraisemblablement un lobe gauche hépatique.

Il existe de plus un subictère des conjonctives. Mais il n'y a pas de rate palpable, pas d'ascite, ni de souffle abdominal.

L'examen cardio-vasculaire est strictement normal.

L'examen neurologique constate un syndrome de Parkinson avec un tremblement péri buccal, et une ébauche de roue dentée.

Dans la région thyroïdienne, il est noté un petit nodule de la taille d'une cerise, bien limité, arrondi et dur, siégeant dans le creux susternal, ne suivant pas les mouvements de la déglutition.

Du point de vue gynécologique, il y a une augmentation de volume du corp utérin qui est régulier et dur, les culs de sac sont libres.

La palpation des seins est normale ainsi que l'examen urinaire.

Les examens de laboratoire montrent :

- une anémie à 3.200.000 hématies avec un hématocrite à 34 %, sans anomalie de la série blanche,

- une vitesse de sédimentation à 60 mm à la première heure et 127 mm à la deuxième heure,

- un bilan hépatique perturbé avec :

  - une bilirubine totale à 9 mg/l,
  - des phosphatases alcalines à 10 UB,
  - des transaminases SGPT à 11 U,
  - un test de Gros à 1,65,
  - un hanger à ++++,
  - un Thymol à 110,
  - un taux de prothrombine à 85 %,
  - un fer sérique à 62,

  - un retard à l'élimination de la BSP qui est à 100 % à la 5ème minute, 77 % à la 15ème minute et 35 % à la 45ème minute,

  - des protides à 77 gr par litre avec une électrophorèse qui ne montre qu'une hypergamma globulinémie.

- un ionogramme, une calcémie, une urée et une glycémie et une amylasémie normaux.

La radiographie pulmonaire confirme l'existence d'opacités multiples en " lâcher de ballons ", d'une pleurésie droite de moyenne abondance et d'un élargissement du médiastin vraisemblablement dû à des adénopathies médiastinales.

Le diagnostic porté est celui d'un cancer secondaire pulmonaire, hépatique et ganglionnaire d'origine vraisemblablement digestive.

On décide de faire :

- un transit oesophago-gastro-duodénal,
- un lavement baryté,
- un examen gynécologique avec frottis,

- une scintigraphie thyroïdienne,
- et une scintigraphie hépatique.

Les trois premiers examens s'averèrent strictement normaux.

Les deux derniers ne purent être faits en raison de l'altération de l'état général, empirant sans cesse pour aboutir à un état de cachéxie extrême.

De plus, on assiste à la survenue d'un tableau de compression médiastinale avec :

- une dysphagie aux solides comme aux liquides,
- l'apparition d'un souffle systolique dans la région sternale basse, piaulant et rapeux,
- une polypnée superficielle,
- et une hémoptysie.

La malade décède le 1er juillet 1970 avant que tout traitement antimitotique ait pu être tenté.

La vérification macroscopique montre :

- une ascite de moyenne importance faite de liquide citrin trouble,
- un foie d'un kilo huit cent cinquante, qui est dur, fibreux, bosselé en surface par des micronodules de taille variable dont les plus volumineux siègent dans le lobe gauche sont néoplasiques. A la coupe on retrouve ces mêmes lésions dans le lobe gauche et dans le lobe droit, sous la capsule il existe un volumineux nodule bien circonscrit en périphérie, polychromes et presque entièrement nécrosé. De plus, il existe de nombreux embols tumoraux dans les veines hépatiques et la veine porte est entièrement thrombosée. L'aspect macroscopique de ces lésions tumorales survenant sur un foie cirrhotique sont très en faveur d'un hépatome malin, notion que parait confirmer un examen histologique extemporané,

- le pancréas, normal, est entouré de volumineuses adénopathies tumorales dont certaines sont entièrement nécrosées,

- la rate, 425 gr, est considérablement hypertrophiée,

- l'aorte abdominale athéromateuse est entourée de nombreuses adénopathies tumorales,

- les reins, la vessie, l'utérus, l'ovaire, le tube digestif paraissent macrospiquement normaux si ce n'est la présence d'un ulcère au niveau du cardia,

- à l'ouverture du thorax, il existe un épanchement pleurale bilatéral prédominant du côté droit, fait de liquide hématique,

- les deux poumons sont truffés de multiples nodules tumoraux métastatiques qui sont très volumineux dans le lobe supérieur et dans le lobe moyen. Ils ulcèrent largement la plèvre,

- les bronches du lobe supérieur et du lobe moyen sont obstruées et en partie détruites par la prolifération tumorale,

- la plèvre pariétale droite est soulevée par plusieurs nodules tumoraux métastatiques,

- le médiastin est encombré par de très volumineuses adénopahies tumorales qui siègent dans l'angle inter-trachéo-bronchique et le long du bord droit de la trachée. A ce niveau, la veine cave supérieure est refoulée et sa paroi est envahie par de petits micro-nodules qui saillent dans sa lumière. Ces adénopathies se prolongent en dehors du thorax dans la région cervicale droite.

Le reste des organes parait macroscopiquement normal exceptté un ulcère au niveau du cardia.

L'étude histologique constate :

- que le parenchyme hépatique est le siège d'une cirrhose micronodulaire faite d'épaisses travées fibreuses annulaires de caractère inflammatoire qui circonscrivent des petits nodules de parenchyme, souvent altérés par des foyers de nécroses et dont certains ont la structure de nodules de régénération. Il existe des nodules d'Hépatome malin qui tranchent par leur basophilie et leur structure. Ils sont constitués d'épais boyaux de cellules basophiles qui rappellent de très près les hépatocytes mais dont le noyau est hyperchrome souvent monstrueux et parfois en mitose. Certains de ces nodules tumoraux sont nécrosés en leur centre et il existe de très nombreux et parfois très volumineux embols tumoraux au niveau des espaces portes,

- le thrombus de la veine porte est constitué d'un caillot cruorique mélangé à de nombreux éléments fibreux,

- toutes les adénopathies prélevées sont métastatiques,

- le parenchyme pulmonaire est le siège de multiples nodules tumoraux métastatiques de même structure que ceux de l'hépatome. Certains sont situés en plein parenchyme et d'autres, en particulier au niveau du lobe supérieur du poumon droit, engainent les bronches, infiltrent leurs muqueuses et obstruent complètement la lumière bronchique. On observe de nombreux embols tumoraux dans des petites veines pulmonaires.

En conclusion.

Le trait caractéristique de cette observation est l'extrême diffusion de cet hépatome dans l'organisme par voie veineuse avec une thrombose de la veine porte, des métastases pulmonaires, envahissement de la veine cave, embols tumoraux des veines hépatiques et volumineuses adénopathies latéro-aortiques, péripancréatiques, cervicales et médiastinales, ces dernières étant responsables d'un syndrome de compression terminale.

OBSERVATION N° 4

Monsieur B... André, âgé de 64 ans, d'origine française, ancien colonial, éthylique chronique, fumeur, bronchiteux chronique, aux nombreux antécédents, est hospitalisé dans le service du professeur BROUET à la suite d'une découverte en décembre 1966, d'une opacité arrondie de la région sousclaviculaire droite persistante sur des radiographies pulmonaires successives faites lors d'un épisode infectieux pulmonaire.

Antécédents.

- en 1925, pleurésie droite,
- paludisme,
- dysenterie amibienne,
- porteur d'une hernie hiatale,
- en 1950, il subit une cholécysto-gastrotomie pour diskinésie biliaire,
- cholécystectomisé en 1951 pour diskinésie du col vésiculaire. Cette dernière intervention est suivie d'une éventration.
- en 1952, en raison de douleurs persistantes abdominales, il est pratiqué une splanchnectomie droite,
- en 1958, hospitalisé en milieu psychiatrique pour une dépression nerveuse,
- éthylique chronique,
- bronchiteux chronique,
- tabagique.

Histoire de la maladie.

En octobre 1966, le malade fait une poussée de surinfection bronchique banale comme il en fait tous les ans.

Toutefois, devant la persistance d'un état fébrile à 38° 5, on pratique une radiographie pulmonaire, le 13 décembre 1966, qui montre :

- une opacité arrondie, peu dense, homogène, aux limites floues, de 4 cm de diamètre dans la région sousclaviculaire droite,

- un hile droit élargi et densifié,
- et un gros ventricule gauche.

Sur les tomographies pulmonaires effectuées quelques jours plus tard, l'opacité de la région sousclaviculaire droite, homogène, à contours festonnés, arrondie de 4 à 5 cm de diamètre, est visible sur les plans de 5 à 13 cm, mais surtout sur celui situé à 9 cm.

Cette opacité est reliée au hile par des images linéaires densifiées. D'autre part, surtout à 13 cm, le hile apparaît élargi par une opacité dense homogène bien limité à contours polycycliques.

Les examens de crachats répétés n'ont pas permis de mettre en évidence des bacilles de Koch à l'examen direct. Les cultures sur milieu de Lowenstein se sont avérées négatives.

Au cours de cette première hospitalisation, outre ces signes pulmonaires, on note :

- une atteinte de l'état général avec une anorexie, un amaigrissement de six kilos en un mois, une asthénie et une fièvre oxcillante,
- une hépatomégalie importante, sensible, ferme, régulière, d'allure cirrhotique avec une ébauche de circulation collatérale,
- une discrète insuffisance surrénale comprenant une légère mélanodermie, une baisse de la libido et une hypotension,
- un bloc de branches droit à l'électrocardiogramme.

Il est alors décidé de transférer ce malade dans un service spécialisé de pneumologie. Mais ce transfert a été retardé en raison de la survenue d'un état d'agitation psycho-motrice maniaque, nécessitant un séjour de deux mois en milieu phsychiatrique au cours duquel l'altération de l'état général s'aggrave.

Examen le 20 février 1967, lors de son hospitalisation en milieu pneumologique.

On constate alors un état de cachéxie.

Du point de vue pulmonaire, il y a des sibilants dans les deux champs pulmonaires. Une dypsnée d'effort est apparue. Il existe une toux

grasse avec une expectoration mucopurulente sans hémoptysie et un hypocratisme digital.

Sur le plan cardiaque, l'examen ne met en évidence qu'un bloc de branches complet droit à l'électrocardiogramme.

A l'examen abdominal, on trouve :

- un subictère conjonctival,
- une discrète circulation collatérale de type cavocave,
- une hépatomégalie importante mesurant 12 cm sur la ligne mammelonnaire, débordant d'un travers de doigt le rebord costal et atteignant l'hypochondre gauche. Ce gros foie est dur, régulier, sensible, à bord inférieur non tranchant mais très net,
- la rate est palpée en inspiration profonde,
- la palpation de toute l'aire abdominale est douloureuse,
- il n'y a pas d'ascite ni de souffle abdominal.

A l'examen neurologique, il existe :

- un syndrome de Parkinson avec un faciès figé, triste, des trémulations péribuccales, une démarche figée, enraidie, un phénomène de la roue dentée surtout net aux membres supérieurs,
- une anxiété et des troubles psychiques à type d'agitation,
- des troubles sphinctériens (incontinence d'urine).

Le reste de l'examen clinique ne met en évidence que des signes discrets d'insuffisance surrénalienne :

- teint basané,
- hypotension modérée,
- diminution de la libido.

Les aires ganglionnaires sont toutes libres.

Examens de laboratoire.

La numération formule sanguine montre un taux de globules rouges à 3.900.000 avec un hématocrite à 65 %, une hyperleucocytose à 10.800 dont 86 % de polunucléaires neutrophiles et une éosipophilie à 8 %.

La vitesse de sédimentation est très accélérée : 122 mm à la première heure, 139 mm à la deuxième heure et 145 mm à la vingt-quatrième heure.

L'urée et la glycémie sont normales.
Les phosphatases alcalines sont augmentées à 14 UB.
Le taux de prothrombine est à 76 %.
Le reste du bilan hépatique est sans anomalie.

Sur les radiographies pulmonaires, on voit alors trois opacités homogènes arrondies bien limitées dans le champ pulmonaire droit :

- une sousclaviculaire,
- une parahilaire,
- une à la base, derrière l'intersection de l'arc postérieur de la neuvième côte et de l'arc antérieur de la sixième côte.

On porte alors le diagnostic de cancer pulmonaire avec adénopathies hilaires droites associées à un gros foie cirrhotique, une insuffisance surrénalienne attribuée à un déficit hypophysaire dû à l'éthylisme, et un syndrome de Parkinson mis sur le compte de l'éthylisme associé au traitement par le nozinan.

Mais on évoque toutefois, en raison des troubles psychiques, la possibilité d'une métastase cérébrale ainsi que celle d'une métastase hépatique en raison de l'importance de l'hépatomégalie.

Il est alors demandé une bronchoscopie et un électro-encéphalogramme.

A la bronchoscopie, on voit un épaississement important des bords de l'orifice lobaire supérieur droit qui est réduit de calibre, aplati d'avant en arrière.

La biopsie bronchique faite sur un éperon bronchique voisin et l'aspiration biopsie dans la bronche lobaire supérieure droite ne ramènent aucun élément cancéreux.

Quelques heures après la bronchoscopie, le malade décède subitement le 29 février 1967.

A la vérification macroscopique :

on retrouve un foie de 2 kg 400, dur à la coupe, décoloré, chamois, détruit en partie par une sclérose qui isole des micronodules.

Il existe plusieurs foyers tumoraux d'aspect polychrome.

La rate est hypertrophiée.

Il y a de très volumineuses adénopathies coeliaques tumorales.

Les surrénales sont le siège de foyers tumoraux métastatiques.

A la dissection de l'arbre bronchique, on découvre, dans le sommet droit, une tumeur assez bien limitée, dure, blanchâtre à la coupe qui obstrue la bronche segmentaire apico-ventrale.

A distance et au niveau du hile, il existe deux adénopathies tumorales localisées entre la lobaire supérieure et la lobaire moyenne.

A la coupe des hémisphères cérébraux, on trouve un noyau métastatique du lobe occipital droit.

Le reste des organes est normal.

On conclut alors à un cancer bronchopulmonaire avec diffusion lymphatique médiastinale et métastase hépatique, surrénale et cérébrale.

L'étude histologique.

Portant sur les fragments du lobe supérieur droit pulmonaire, du foie, des surrénales et des adénopathies, l'étude histologique révèle que tous ces prélèvements sont envahis par une prolifération tumorale qui présente partout les mêmes caractères : il s'agit de travées d'éléments cellulaires volumineux, à large cytoplasme éosinophile, à noyaux très riches en monstruosités, bourgeonnants, multiples, hyperchromes et irréguliers dans leur taille. Ces travées assez denses sont séparées par un stroma généralement grêle, constitué de quelques fines travées conjonctivo-vasculaires parfois épaissies par des éléments inflammatoires de type subaigu.

Les remaniements nécrotiques sont extrêmement fréquents au sein de cette tumeur de même que les plages de dissociation hémorragique.

Le foie est le siège d'une cirrhose micro et macronodulaire et comporte l'inflammation importante au niveau des espaces portes épaissis considérablement par la sclérose. La prolifération tumorale hépatique est de même type. Il n'y a aucune limitation nette entre les nodules tumoraux et le parenchyme hépatique lui-même et l'on assiste au remplacement progressif des cellules des nodules cirrhotiques par les éléments tumoraux.

La morphologie de cette tumeur évoque donc celle d'un Hépatome, de type trabéculaire, à forme nodulaire, développé sur une cirrhose antérieure ayant donné des métastases au niveau du poumon, des surrénales et de l'encéphale.

Sur toutes les sections étudiées, on ne trouve aucune différenciation de type biliaire.

En conclusion.

Le fait remarquable de cette observation est la pathologie clinique, radiologique et même l'aspect macroscopique à la vérification simulant en tous points un cancer pulmonaire primitif.

Il faut également noter la diffusion dans l'organisme de cet hépatome qui réunit en effet toutes les métastases les plus fréquemment rencontrées dans les observations de tumeur primitive du foie : métastases pulmonaires, ganglionnaires, surrénaliennes, cérébrales à l'exclusion toutefois des envahissements vasculaires et osseux.

OBSERVATION N° 5

Madame V. ... Madeleine, âgée de 60 ans, d'origine française, éthylique chronique, est hospitalisée dans le service du professeur CHOUBRAC en octobre 1969, à la suite d'une découverte d'opacités pulmonaires en " lâcher de ballons " sur un cliché pulmonaire pratiqué lors de la survenue de douleurs thoraciques récidivantes.

Histoire de la maladie.

Depuis un an, la malade ressentait une asthénie importante allant en s'aggravant.

Il y a deux mois, sont apparues des douleurs thoraciques basses bilatérales en ceinture avec inhibition respiratoire, survenant par paroxysme, accompagnées d'une dyspnée avec sensation d'oppression thoracique et une toux sèche.

Devant la répétition de ces paroxysmes douloureux, très intenses, survenant sur un état de douleur permanente, devant l'altération de l'état général de plus en plus importante avec une anorexie, un état subfébrile (38°), un amaigrissement et une grande asthénie, il est pratiqué une radiographie pulmonaire qui montre des opacités rondes, multiples, disséminées dans les deux champs pulmonaires de un à deux centimètres de diamètre : image typique en " lâcher de ballons ".

Des douleurs coliques intenses avec des vomissements bilieux complètent ce tableau.

Examen lors de son entrée le 7 octobre 1969.

L'examen pulmonaire ne retrouve que la dyspnée et les douleurs.

La percussion et l'auscultation pulmonaires sont strictement normales.

A l'examen abdominal on palpe une hépatomégalie débordant de 6 cms le rebord costal, dure, douloureuse, dont les caractères sont dif-

ficiles à préciser en raison du pannicule adipeux. Il n'y a pas de circulation collatérale, pas d'ascite, pas de souffle abdominal ni d'ictère.

Le reste de l'examen est sans anomalie.

Les examens de laboratoire montrent :

- une anémie à 3.600.000 globules rouges,
- une hyper leucocytose à 26.000 globules blancs dont 90 % sont des polynucléaires neutrophiles,
- une vitesse de sédimentation accélérée,
- une bilirubine totale à 26 mg par litre,
- un ionogramme, une glycémine et une urée normaux.

Le diagnostic est alors celui de cancer secondaire pulmonaire dont on ne connait pas le foyer primitif.

Il est alors entrepris un traitement associant des corticoïdes (40 mg de cortancyl) et des anti-mitotiques :

- endoxan 100 mg par jour,
- méthotrexate 5 mg par jour,
- velbé 10 mg chaque jeudi.

On demande les examens suivants :

- un transit oesophago-gastro-duodénal,
- un lavement baryté,
- une urographie intraveineuse,
- une scintigraphie thyroidienne,
- des frottis cervicaux.

Sur les radios digestives et rénale il n'existe aucune anomalie ainsi qu'aucun refoulement. La scintigraphie thyroidienne est normale et les frottis cervicaux sont négatifs.

Evolution.

Malgré le traitement, les antalgiques forts, la malade se plaint de plus en plus de douleurs violentes apparaissant brusquement dans le dos, irradiant en arrière dans la colonne vertébrale, et en avant

en ceinture. On pense alors à la possibilité d'une métastase rachidienne. Mais les radiographies osseuses sont toutes normales. Le traitement antimitotique est interrompu momentanément en raison de la survenue d'une stomatite et d'une baisse des globules blancs à 2 000.

Le 26 novembre 1969, survient une aggravation brutale de l'état général. L'examen note alors :

- un ictère,
- une augmentation de l'hépatomégalie,
- et une légère submatité des flancs.

Une ponction d'ascite ramène 10 cc de liquide citrin où la recherche de cellules cancéreuses est négative.

Il est alors évoqué la possibilité d'un cancer secondaire du foie.

On décide donc de faire une coelioscopie.

Mais l'évolution est précipitée par une hémorragie digestive importante qui entraîne le décès de la malade le 3 décembre 1969.

Vérification macroscopique.

a) A l'examen abdominal, il existe un discret épanchement péritonéal fait de liquide citrin,

- l'estomac est distendu, rempli de sang. Il s'agit d'un saignement en nappe de la muqueuse gastrique,

- le foie est considérablement hypertrophié (4 kg 500) et truffé de multiples nodules blanchâtres et hémorragiques souvent confluants,

- on retrouve de nombreuses adénopathies tumorales autour du tronc coeliaque et le long du bord supérieur du pancréas qui paraît infiltré à ce niveau,

b) Les deux poumons sont le siège de multiples nodules métastatiques disséminés, les uns développés sous la plèvre et ombiliqués, les autres en plein parenchyme.

Tous les autres organes sont sans anomalie.

c) On conclut alors à une diffusion métastatique d'un cancer dont le point de départ n'a pu être précisé lors de la vérification macroscopique.

Etude histologique.

a) Le foie est le siège d'une prolifération cellulaire maligne, massive, faite de nombreux et volumineux nodules confluents souvent nécrosés, qui détruisent la presque totalité du parenchyme hépatique. Cette prolifération est faite de courtes travées de petites cellules basophiles possédant un noyau arrondi d'aspect vésiculaire. Ces cellules se regroupent aussi de temps en temps sous forme de petits tubes ou de cordons plus épais, entourés d'une pseudo-basale. Elles prolifèrent au sein d'un stroma fibreux, dense, abondant. Ces nodules tumoraux sont souvent en rapport avec les espaces portes et en périphérie on note de nombreuses images de passage entre les travées hépatiques normales et les éléments néoplasiques. Il existe en plus de très nombreux embols tumoraux vasculaires au niveau des espaces portes. Cet ensemble d'arguments histologiques permet de conclure à une tumeur primitive à type de Cholangiome. Cependant, ce Cholangiome ne paraît pas pur car dans certains territoires, et en particulier au niveau des embols vasculaires, les cellules tumorales se regroupent en plage et prennent alors l'aspect d'un Hépatome.

b) Le pancréas est aussi le siège de nombreux embols tumoraux intravasculaires que l'on retrouve essentiellement dans les cloisons interlobulaires.

c) Les ganglions prélevés le long du bord supérieur du pancréas et autour du tronc coeliaque sont tous métastatiques.

d) Le parenchyme pulmonaire est le siège d'une lymphangite carcinomateuse qui suit les axes broncho-vasculaires jusqu'au revêtement pleural où elles forment des nodules saillants ; à ce niveau, la différenciation tumorale se fait plutôt dans le sens d'un Hépatome.

OBSERVATION N° 6

Monsieur F. ... Rotella, âgé de 46 ans, d'origine portugaise, éthylique chronique, grand fumeur, ancien tuberculeux, est hospitalisé dans le service du professeur ALBEAU Fernet lors de la découverte, début 1968, d'une image pulmonaire anormale du lobe supérieur gauche.

Histoire de la maladie.

Depuis quelques mois, le malade présente une altération de l'état général avec un amaigrissement, une asthénie et surtout une anorexie croissante.

C'est alors que l'on découvre, au début de 1968, lors de la prise d'un cliché systématique, une opacité arrondie hétérogène, siégeant dans le lobe supérieur gauche aux limites floues d'environ trois centimètres de diamètre. Il existe aussi deux opacités para-hilaires gauches. On évoque la possibilité d'un cancer bronchique avec des adénopathies hilaires. On hospitalise alors le malade.

La bronchoscopie montre une zone suspecte au niveau de la lobaire supérieure gauche.

Devant l'aspect radiologique et bronchoscopique, et la persistance de cette opacité malgré un traitement antibiotique, on retient le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire bien que la biopsie bronchique et la broncho-aspiration n'aient pas ramené de cellules cancéreuses.

Un traitement antimitotique est alors entrepris. Il associe la cobalto-thérapie et la chimiothérapie (Endoxan).

Ce traitement entraîne une amélioration transitoire de l'état général.

Mais après dix mois de traitement, le malade est réhospitalisé pour des douleurs thoraciques intenses irradiant en ceinture associées à des douleurs osseuses. L'état général est de nouveau altéré.

Lors de sa deuxième hospitalisation, le 10 novembre 1968 :

a) A l'examen clinique, on trouve une hépatomégalie très importante, dure, sensible, à surface régulière, palpée dans tout l'hypocondre gauche. Il existe un ictère. Il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas de souffle abdominal.

L'examen pulmonaire est normal.

Les aires ganglionnaires sont libres.

Les examens neurologique , cardio-vasculaire, génital, sont strictement normaux.

b) La radiographie pulmonaire montre des images micronodulaires diffuses, des opacités parahilaires gauches hétérogènes et des nodules un peu plus importants dans le lobe supérieur gauche.

c) Une seconde bronchoscopie ne visualise qu'un épaississement muqueux modéré, assez diffus, sans irrégularités visibles à l'examen très complet des bronches gauches.

La biopsie bronchique et la broncho-aspiration ne ramènent aucun élément cellulaire tumoral.

d) Devant les antécédents (malade ayant travaillé dans les mines de charbon), devant les images micro et macro nodulaires diffuses pulmonaires, la bronchoscopie et la biopsie étant négatives, on se demande s'il ne s'agissait pas au départ d'une silicose et si le traitement antimitotique n'a pas été intempestif.

Toutefois, l'existence de l'hépatomégalie fait aussi discuter la possibilité d'un cancer pulmonaire avec métastase hépatique sur une silicose ancienne.

e) Cette dernière hypothèse semble confirmée par l'évolution qui se fait progressivement vers la cachéxie dans un tableau de déchéance hépatique. On constate l'augmentation de l'hépatomégalie. L'ictère est de plus en plus foncé. Et on aboutit à un coma hépatique terminal. Le malade décède le 23 décembre 1968.

Vérification macroscopique.

On découvre un énorme foie pesant 5 kg 200, envahissant entièrement l'hypocondre gauche. Le parenchyme hépatique est bourré de nodules de la grosseur d'un pois, blanchâtres, cernés de zones verdâtres et jaunâtres, ayant l'aspect métastatique. Le foie est pris en masse.

Sur le sommet pulmonaire gauche, il y a de gros nodules blanc-jaunâtre, fortement nécrosés, superficiels, pleuraux et sous-pleuraux.

Les deux plèvres sont parsemées de micronodules blanc-jaunâtre métastatiques.

Les bronches sont strictement normales, sans formations tumorales. Il n'y a rien qui permette d'évoquer une silicose majeure. Les bronches sont entourées de gros ganglions tumoraux.

Le reste des organes est normal.

On conclut alors à des métastases hépatiques et intrathoraciques (médiastino-pulmonaires et pleurales) d'une tumeur dont le point de départ n'a pas été retrouvé.

A l'étude histologique, il apparait que :

- les nombreux noyaux tumoraux hépatiques, de tailles et d'aspects variables, ne sont pas des foyers métastatiques. En effet, leur structure est celle d'un Hépatome primitif : la tumeur est formée de travées séparées par un stroma sinusoïde très bien différencié. Quelquefois, les cellules sont groupées autour de petites cavités contenant des gouttes de sécrétion biliaire. En dehors des masses tumorales, qui sont presque confluantes, le tissu hépatique est normal : il n'y a pas de cirrhose,

- la surrénale droite contient deux petits noyaux métastatiques,

- dans les poumons, on retrouve des traces de lymphangite tumorale pulmonaire et sous-pleurale. Certains des noyaux denses constatés macroscopiquement dans le lobe supérieur gauche ne sont pas des foyers cancé-

reux mais des résidus tuberculeux quelquefois caséeux surchargés de poussière anthracosique. Il n'y a pas de lésion qui puisse être nettement définie comme purement silicotique,

- les ganglions situés autour des bronches souches sont d'origine mixte (tuberculeuse et cancéreuse),

- le reste des organes prélevés est normal.

En conclusion.

Les images pulmonaires n'ont donc été ici que le témoin, un an auparavant, d'une tumeur hépatique avec métastase surrénalienne et ganglionnaire qui se développait d'une façon latente.

Cette observation est très intéressante en raison de la difficulté d'interprétation des images radiologiques pulmonaires chez un homme ayant travaillé dans les mines et ancien tuberculeux. En effet, les micronodules disséminés dans les deux champs pulmonaires simulaient une silicose typique. En fait, ils traduisaient l'existence de micronodules métastatiques parsemés dans les deux plèvres. De même, les opacités du lobe supérieur et du hile gauches étaient en partie dûes à des séquelles tuberculeuses et en partie à des nodules métastatiques, alors qu'elles réalisaient un aspect de cancer primitif pulmonaire avec adénopathies satellites.

Signalons aussi le caractère multicentrique assez trompeur de la tumeur hépatique ainsi que l'absence de cirrhose.

OBSERVATION N° 7

Mademoiselle C. . . Olga, d'origine européenne, âgée de 67 ans, avouant boire un demi-litre de vin par jour, ancienne tuberculeuse pulmonaire, ayant fait une hépatite à l'âge de vingt-trois ans, est hospitalisée en août 1971 dans le service du professeur MARCHE à la suite de la découverte, par la prise d'un cliché pulmonaire lors d'une poussée ictéro-oedémato-ascitique, de nombreuses opacités nodulaires floues, en " lâcher de ballons ", disséminées dans les deux champs pulmonaires, mais prédominant aux bases et à droite.

Histoire de la maladie.

C'est en juin 1971 que tout débute par des douleurs abdominales intenses survenant par crises surtout localisées à l'hypocondre gauche.

En juillet 1971, on découvre une anémie avec une leucopénie s'aggravant aux prises de sang successives. On pratique alors un bilan radiologique complet du tube digestif ainsi que des radios rénales. Le transit oesophago-gastro-duodénal, le lavement baryté, la cholécystographie et l'urographie intraveineuse sont strictement normaux.

Avec la persistance de douleurs abdominales devenant de plus en plus diffuses et permanentes, se constitue un tableau associant :

- des signes pulmonaires comprenant une dyspnée d'effort, une toux ramenant une expectoration muqueuse et un frottement pleural droit,

- une altération profonde de l'état général avec une anorexie presque globale, une asthénie et un amaigrissement important,

- des signes de décompensation ictéro-oedémato-ascitique.

C'est à ce moment-là qu'une radiographie pulmonaire découvre les images " en lâcher de ballons " et que la malade est hospitalisée.

Examen clinique le 29 octobre 1971.

L'atteinte de l'état général est manifeste avec un faciès amaigri, pâle, cachectique et un état subfébrile (37° 6 - 38°).

L'examen pulmonaire confirme l'existence d'un frottement pleural de la base droite mais il n'y a pas de matité, pas de diminution des vibrations vocales et le murmure vésiculaire est bien perçu dans les deux champs. La ponction pleurale est blanche.

A l'examen abdominal, outre l'ictère cutanéo-muqueux, l'ascite de moyenne abondance, faite d'un liquide citrin, une légère circulation collatérale, on perçoit une masse épigastrique dure, sensible, ne semblant pas reliée au foie. Il n'y a pas de souffle abdominal. La rate et le foie ne sont pas palpés.

Le reste de l'examen est sans anomalie.

Les examens de laboratoire montrent :

- une anémie à 3.600.000 globules rouges,
- une hyperleucocytose à 16.000 dont 82 % de polynucléaires neutrophiles,
- une vitesse de sédimentation accélérée à 80 mm à la première heure, à 112 mm à la deuxième heure,
- un bilan hépatique perturbé avec :
  - une bilirubine à 31 mg par litre dont 10 mg par litre d'indirecte,
  - des tests de floculation positifs avec un thymol à 75 et un Gros à 0,95 ml,
  - des transaminases SGPT à 12 U,
  - un taux de prothrombine à 62 %,
  - un cholestérol à 1 gr 45 par litre,
  - une électrophorèse qui montre une hypergamma globulinémie à 43 %,
  - une recherche d'antigène Australia négative.

- le liquide d'ascite est très pauvre en cellules. On ne retrouve pas de cellules cancéreuses.

Diagnostic clinique et décisions thérapeutiques.

Devant ce tableau clinique associant une altération de l'état général, une ascite, une masse épigastrique dure, des opacités nodulaires pulmonaires maximales à droite, ayant tous les caractères d'un cancer secondaire pulmonaire, et n'ayant aucun élément en faveur d'une ascite d'origine éthylique et aucun signe de point de départ du cancer (les radios digestives étant toutes normales), on pense que l'ascite est d'origine néoplasique malgré les recherches négatives de cellules cancéreuses aux examens répétés de liquide d'ascite et que la masse épigastrique palpée est un nodule péritonéal.

Il est alors décidé d'entreprendre un traitement antimitotique associant du méthotrexate à la dose de 5 cg deux fois par semaine et une injection de 200 mg d'endoxan en intrapéritonéale tous les deux jours lors des ponctions évacuatrices d'un litre de liquide d'ascite.

La recherche du foyer primitif comprenant un transit oesophago-gastro-duodénal, un transit du grêle, un lavement baryté, une urographie intraveineuse, un examen gynécologique avec frottis et une scintigraphie tyroïdienne, est négative.

Evolution.

Au cours de l'évolution, l'ascite est intarissable malgré les ponctions répétées et il survient une diarrhée persistante, rebelle à toute thérapeutique.

L'apparition d'une hémorragie digestive abondante par rupture de varices oesophagiennes hâte l'issue finale qui se fait dans un tableau de coma hépatique avec un flapping trémor. La malade décède le 2 décembre 1971.

Vérification macroscopique.

A l'ouverture de la cavité péritonéale, il existe une abondante ascite, faite de liquide citrin clair sans traces de carcinomatoses péritonéales.

Le foie (960 gr) est atrophique, fibreux, décoloré, jaunâtre et mutilé par une cirrhose micronodulaire ; certains de ces nodules plus volumineux et saillants ont une teinte verdâtre ou bien blanchâtre. Il existe une thrombose tumorale dans la veine hépatique issue du lobe droit ; cette thrombose saille dans la veine cave inférieure qui reste cependant perméable. Il s'agit là d'un Hépatome sur cirrhose éthylique.

L'estomac est distendu et contient du sang. Il existe des varices oesophagiennes au niveau du tiers inférieur de l'oesophage en regard desquelles la muqueuse est érodée.

A l'examen du thorax, il existe un discret épanchement pleural bilatéral. Les deux poumons sont truffés de multiples petits nodules tumoraux métastatiques " en lâcher de ballons " plus denses dans le lobe supérieur droit.

Le reste des organes est sans anomalie.

L'étude histologique.

Le parenchyme hépatique est le siège d'une cirrhose annulaire faite de travées fibreuses, denses, d'épaisseur variable contenant quelques néocanalicules biliaires et quelques éléments inflammatoires. Ces travées circonscrivent des nodules parenchymateux parfois d'allure hyperplasique, souvent nécrotiques en leur centre et chargés de pigments biliaires sous forme de micro thrombi ou de granulations verdâtres intracytoplasmiques. Dans certains territoires, ces nodules parenchymateux qui restent le plus souvent bien différenciés, possèdent cependant des travées hépatocytaires épaisses plus ou moins coalescentes, d'autres sont constituées de larges cellules claires, parfois d'aspect lipophagique, cellules qui sont tassées les unes contre les autres et souvent d'aspect nécrotique.

Enfin, en bordure d'autres nodules, existe une prolifération intense de néocanalicules biliaires qui forment de larges plages denses inflammatoires avec de nombreuses images de passage entre les hépatocytes et ces néocanalicules. Il s'agit là d'un Hépatocholangiome.

Dans l'épaisseur du foie existent de nombreuses thromboses veineuses où l'on trouve des amas de cellules néoplasiques.

Le parenchyme pulmonaire est le siège de plusieurs nodules tumoraux néoplasiques métastatiques souvent nécrotiques et en partie infarcis ; ils sont essentiellement constitués de travées d'hépatocytes tumoraux bien différenciés à cytoplasme, le plus souvent clair et microvacuolaire. Dans l'épaisseur des nodules métastatiques, on trouve souvent de petits embols néoplasiques.

En conclusion.

Le point intéressant de cette observation réside en l'association des métastases pulmonaires venant révéler l'Hépatocholangiome et du syndrome d'hypertension portale réalisant la forme cirrhotique des tumeurs primitives du foie.

OBSERVATION N° 8

Mademoiselle O. ... Georgette, âgée de 68 ans, éthylique chronique, sans autre antécédent notable, est hospitalisée en juillet 1967 à la suite de la découverte d'une pleurésie droite.

Histoire de la maladie.

En avril 1967, on notait un épisode sub-ictérique avec des douleurs de l'hypocondre droit à la suite d'une intervention pour une cataracte. Il n'existait alors aucune perturbation du bilan hépatique, mais la vitesse de sédimentation était très accélérée (101 mm à la première heure, 122 mm à la deuxième).

D'avril 1967 à juillet 1967, s'installe une atteinte de l'état général avec une asthénie très marquée.

Devant un tableau clinique associant des douleurs thoraciques droites en hémi-ceinture, une toux sèche pleurale, et une fièvre persistante, une radiographie pulmonaire est pratiquée et découvre une pleurésie de moyenne abondance à droite. La malade est alors hospitalisée.

Examen lors de son entrée le 12 juillet 1967.

On retrouve essentiellement des signes d'épanchement pleural (matité de la base droite, diminution des vibrations vocales, et du murmure vésiculaire de la base droite avec un frottement à ce niveau).

Il existe un léger sub-ictère. Il n'y a ni ascite ni hépatosplénomégalie.

Le reste de l'examen est strictement normal.

La ponction pleurale ramène un liquide hémorragique suspect dans lequel aucune cellule cancéreuse n'a été trouvée.

Un bilan biologique est pratiqué et révèle une anémie avec 2.750.000 globules rouges et une leucopénie avec 2.400 globules blancs. La formule est normale. La vitesse de sédimentation est très accélérée (95 mm à la première heure, 121 mm à la deuxième).

Le bilan hépatique met en évidence un ictère avec une bilirubine totale à 40 mg par litre dont 18 mg d'indirecte, un retard d'élimination à la B.S.P., un taux de prothrombine à 60 %, une hyper-alpha 2-globulinémie, des tests de floculation altérés, des transaminases et des phosphatases alcalines normales.

Le ionogramme, le cholestérol et l'urée sont à des taux normaux.

Le bilan radiologique (clichés de l'abdomen sans préparation, le lavement baryté, le transit oesophago-gastro-duodénal) visualisent une lithiase vésiculaire, un mégadolichocolon et des varices oesophagiennes. Les tomographies pulmonaires, si l'on excepte la pleurésie, ne révèlent aucune anomalie.

On décide alors, devant l'association d'un épanchement pleural dont le liquide est hémorragique, donc suspect, d'une atteinte de l'état général, d'un début d'hypertension portale, d'une image de lithiase vésiculaire et des perturbations du bilan hépatique, de pratiquer une laparoscopie.

On a alors la surprise de voir sur un foie cirrhotique à multinodules, un très gros nodule de la taille d'une noix, blanchâtre, d'aspect néoplasique.

La biopsie de ce nodule ramène un fragment tumoral et établit le diagnostic d'hépatome sur un foie cirrhotique.

Dès lors, l'évolution se fait très rapidement vers une décompensation ictéro-oedémato-ascitique de la cirrhose. La malade décède le 20 septembre 1967 dans un tableau de coma hépatique terminal avant que tout traitement antimitotique ait pu être entrepris.

A la vérification macroscopique.

On découvre une énorme masse tumorale nodulaire et blanchâtre au sein d'un foie cirrhotique micronodulaire, une volumineuse adénopathie tumorale au pied du pédicule hépatique et un embol tumoral dans la veine hépatique qui vient confirmer le caractère primitif de la tumeur.

A l'examen histologique.

On reconnait bien un hépatome malin devant la prolifération cellulaire dense en épais boyaux de cellules à cytoplasmes abondants et basophiles et à noyaux monstrueux, développée au sein d'une cirrhose éthylique en poussée enflammatoire. Il n'existe aucune métastase pulmonaire.

Le trait caractéristique de cette observation est que la manifestation est que la manifestation initiale ayant entraîné l'hospitalisation de la malade a été une pleurésie.

OBSERVATION N° 9

Monsieur F. ... Ernest, âgé de 77 ans, éthylique chronique, ancien paludéen, est hospitalisé dans le service du professeur CORNET en janvier 1972 à la suite de la découverte d'une pneumopathie contemporaine d'une poussée de décompensation ictéro-oedemato-ascitique.

Histoire de la maladie.

Depuis deux mois s'installent une altération de l'état général avec une asthénie, un état subfébril et un amaigrissement important de 11 kg.

A ces signes généraux se sont associés des signes de pneumopathie droite avec une toux ramenant une expectoration verdâtre, une matité et une diminution du murmure vésiculaire de la base droite.

Cette pneumopathie a été très vite à l'origine d'une décompensation ictéro-oedémato-ascitique d'une cirrhose pré-existante, qui a entraîné l'hospitalisation.

Examen clinique le 25 janvier 1973.

On constate alors l'atteinte de l'état général devant l'aspect cachectique et l'état subfébril du malade.

L'examen pleuro-pulmonaire retrouve les signes de pneumopathie droite avec une matité, une diminution du murmure vésiculaire, une augmentation des vibrations vocales et de nombreux râles crépitants en foyer au niveau de la base droite. Ceci est d'ailleurs confirmé par la présence d'une opacité hétérogène, non systématisée de la base droite sur la radiographie pulmonaire.

A l'examen abdominal, on note un ictère cutanéo-muqueux, une ascite avec une circulation collatérale, des oedèmes des membres inférieurs et surtout on palpe une hépatomégalie dure, irrégulière, indolore, à bord inférieur tranchant.

Le reste de l'examen est strictement normal.

Les examens biologiques révèlent :

- une numération globulaire à 5.600.000
- une hyperleucocytose à 17.000 dont 80 % de polynucléaires neutrophyles
- une vitesse de sédimentation accélérée à 60 mm à la 1ère heure et à 90 mm à la 2ème heure
- un bilan hépatique perturbé avec :
  - une bilirubine totale à 90 mg/l
  - des phosphatases alcalines à 20 UB
  - un taux de prothrombine à 44 %
  - des tests de floculation positifs
  - des transaminases normales
  - un rapport albumine sur globuline à 0,55
- le ionogramme et la glycémie sont normaux.
- le liquide d'ascite est pauvre et on ne retrouve aucune cellules tumorales aux examens successifs.

Le diagnostic.

Devant la rapidité de l'altération de l'état général, la gravité de la cirrhose, les perturbations biologiques, on évoque plusieurs diagnostics :

- dégénérescence sur cirrhose avec un foyer pulmonaire,
- cancer pulmonaire avec un foyer infectieux surajouté et une métastase hépatique
- hépatome avec métastase pulmonaire.

La recherche d'alpha 1 foeto protéine étant revenue positive, le transit oesophago-gastro-duodénal mettant en évidence une masse hépatique sous forme d'images de compression extrinsèque, refoulant la petite courbure, le diagnostic d'hépatome sur cirrhose est alors confirmé.

Malheureusement le malade décède très rapidement avant que tout traitement antimitotique ait pu être entrepris.

Vérification macroscopique.

A l'ouverture de la cavité abdominale, il existe une ascite jaune citrin très abondante.

Le foie cirrhotique est parsemé d'éléments nodulaires tumoraux dont quelques uns sont très nécrosés.

On constate l'envahissement d'une veine par un embol probablement tumoral.

L'estomac est le siège d'une gastrite atrophique et il y a des varices oesophagiennes sur le bas oesophage.

Les poumons sont surinfectés et il existe un infartus pulmonaire du lobe moyen droit et des micro abcès dans l'épaisseur du muscle de l'hémidiaphragme gauche.

Le reste des organes est normal.

Etude histologique.

Au sein d'un parenchyme hépatique normal, non cirrhotique, on trouve de très nombreux îlots nodulaires tumoraux de taille relativement régulière. Ils sont constitués par des hépatocytes comportant de très nombreuses monstruosités cytonucléaires. Ces travées d'hépatocytes anormaux sont séparées par des capillaires sinusoïdes.

La plupart de ces nodules manifestement néoplasiques, sont constitués par des embols vasculaires ; d'autres, moins nombreux, prennent naissance directement à partir du parenchyme hépatique.

Il existe un envahissement régional de l'hémi-diaphragme gauche. En effet, on retrouve de très nombreux embols tumoraux dans les vaisseaux au sein du muscle diaphargmatique.

Sur les fragments pulmonaires examinés, on découvre un embol tumoral constitué d'hépatocytes anormaux dans un vaisseau sanguin du poumon.

D I S C U S S I O N

L'étude de ces neuf observations conduit à retenir quatre situations bien différentes les unes des autres qui sont, ou peuvent être, trompeuses et susceptibles d'intéresser les pneumologues :

a) atteinte pulmonaire diffuse dans un tableau clinique évocateur d'une carcinomatose généralisée,

b) foyers pulmonaires radiologiques et pleurésies chez des cirrhotiques,

c) atteinte pulmonaire à foyer unique amenant à discuter la possibilité d'un cancer pulmonaire primitif,

d) atteinte cervicale, cervico-médiastinale isolée ou apparamment telle.

Les problèmes diagnostics et pratiques ne sont pas de même ordre dans ces différentes situations. L'exploration suivant les cas pourra être plus ou moins poussée, les techniques employées demeurant souvent simples mais pouvant être très élaborées.

I - CARCINOMATOSE DIFFUSE.

Le cas des carcinomatoses diffuses est un de ceux que tout médecin a eu à envisager dans des conditions diverses qui ne sont rappelées ici que très succinctement. L'analyse des clichés pulmonaires y joue un très grand rôle.

Le tableau clinique peut être initialement évocateur avec :

a) une atteinte de l'état général associant un amaigrissement profond datant de plusieurs mois, une anoréxie globale, une asthénie et un état sub-fébrile,

b) un gros foie,

c) des signes pulmonaires associant des douleurs thoraciques, une dyspnée, une toux sèche et des images pulmonaires diffuses ou polyfocales, soit finement réticulées, réticulo-micro-nodulaires, ou miliaires franches,

soit macro-nodulaires en tempête de neige ou en lâcher de ballons, (observation n° 3 , n° 5).

En fait cette situation correspond généralement à des formes avancées.

Il est fréquent que tous ces signes soient moins francs ou dissociés :

a) les troubles généraux peuvent être minimes ou trop récents pour être significatifs, voire même totalement absents. A l'extrême, l'image pulmonaire peut être une découverte d'examen systématique (20 % des cas selon le professeur BROUET) ;

b) les images radiologiques ne sont pas toujours aussi franches soit qu'il s'agisse d'images diffuses mineures ou d'images irrégulières. Il peut ne pas y avoir une infinité de foyers nodulaires mais quelques uns seulement plus ou moins faciles à repérer. L'image peut prédominer dans tel ou tel territoire pulmonaire.

Elle peut aussi être associée à d'autres foyers soit sequellaires tuberculeux ou silicotiques, soit témoignant d'une pneumopathie. Enfin, elle peut être partiellement masquée par une pleurésie.

Ainsi, l'analyse de ces clichés est plus ou moins difficile. Quoiqu'il en soit, on ne devra jamais manquer de repérer des adénopathies inter-bronchiques et surtout médiastinales.

La recherche d'une certitude dans ces diverses situations implique généralement la mise en oeuvre de l'ensemble des techniques pneumologiques classiques : bronchoscopie avec biopsie et bronchoaspiration, examen des crachats à la recherche de cellules néoplasiques, étude du liquide pleural en présence d'une pleurésie et prélèvement pleural ou pulmonaire. Si l'examen clinique a mis en évidence les ganglions superficiels accessibles, une biopsie ganglionnaire peut être le meilleur moyen de prélèvement.

Il va de soi que la notion même de carcinomatose diffuse métastatique conduit à la recherche d'une tumeur initiale (anamnèse, recherche de cicatrices, palpations des seins et de la thyroïde, toucher rectal et vaginal, radiographies digestives, urographie intraveineuse, etc ...).

Ce problème précis de l'évocation du cancer primitif n'est sans doute pas dans le moment présent essentiel puisque l'on a pas, à l'heure actuelle, de traitement efficace à opposer à une carcinomatose diffuse. C'est pourtant une question largement débattue depuis longtemps et sur laquelle on dispose de multiples renseignements d'ordre général.

Nombreux sont les cancers susceptibles de diffuser de cette manière. Or, nous devons constater que traditionnellement, les cancers primitifs du foie ne font pas partie de ce groupe.

La présence de signes hépatiques (hépatomégalie sensible avec perception d'un souffle en pleine masse, douleurs de l'hypocondre droit, ictère et ascite) peuvent faire suspecter un foie tumoral et amener à discuter entre un cancer local primitif ou métastatique. La deuxième hypothèse est le plus souvent retenue, le cancer secondaire du foie étant de beaucoup plus fréquent (observation n° 3 et n° 5).

L'absence de toute autre tumeur primitive digestive, pancréatique ou autre, n'a alors qu'une signification mineure car elle est souvent mise sur le compte d'une insuffisance de possibilités de prospection en raison de l'état précaire du malade.

Il est tout à fait exceptionnel que l'analyse histologique d'un petit prélèvement d'origine pleurale ou pulmonaire puisse amener à considérer de façon réellement précise la possibilité d'un hépatome.

En fait, dans nos trois observations, la découverte de la tumeur primitive a été autopsique. Il nous est cependant possible d'analyser les conjonctures cliniques qui furent ici celles du début de la maladie :

- syndrome douloureux thoraco-abdominal,
- altération grave de l'état général,
- hépatomégalie douloureuse,
- image radiologique pulmonaire en lâcher de ballons.

Il s'agissait dans ces trois cas d'un accident de diffusion tumorale précédant de peu la mort.

II - ANALYSE D'UNE IMAGE PULMONAIRE ANORMALE CHEZ UN CIRRHOTIQUE.

Dans certains cas, le contexte ici n'est guère différent de celui précédemment évoqué (observation n° 7), la situation est alors éclairée par le chapitre exposé ci-dessus.

Mais souvent, les jeux sont plus complexes car la cirrhose peut avoir une expression directe pulmonaire ou pleurale et les troubles métaboliques dus aux deux maladies (cancer et cirrhose) peuvent se superposer en partie. C'est ici vraiment un problème de médecine pratique qui se résume à discuter quatre éventualités chez un cirrhotique :

- tuberculose pulmonaire associée,
- infections pulmonaires diverses,
- troubles fonctionnels pulmonaires (dyspnée et cyanose), en rapport avec des modifications vasculaires pulmonaires directement liées à la cirrhose,
- pleurésie couramment rencontrée lors des décompensations ictéro-ascitiques.

Toutes ces situations sont fréquemment rencontrées au cours des cirrhoses banales mais aussi chez les malades porteurs d'un hépatome comme en témoignent les chiffres que nous avons recueillis dans notre étude portant sur quarante cas de tumeur primitive du foie.

Dans sept cas, il existait une tuberculose pulmonaire associée ancienne ou contemporaine et dans cinq de ces cas, les images ont donné lieu à des difficultés d'interprétation car elles étaient associées à des métastases pulmonaires ou ganglionnaires qui ont été vérifiés anatomiquement (observation N° 1 et n° 6).

Dans sept cas également, des foyers pulmonaires ont posé de difficiles problèmes de lecture de clichés comme dans l'observation n° 9 où ils constituaient la manifestation initiale de la maladie.

Les troubles fonctionnels pulmonaires observés dans les cirrhoses banales sont en partie identiques à ceux constatés lors de la découverte de métastases pulmonaires dans nos cas d'hépatomes (dyspnée : 60 % des cas, cyanose et toux sèche).

Dans nos observations avec métastases pulmonaires, on retrouve aussi dans 60 % des cas, des douleurs thoraciques, dans 11 % des cas, une hémoptysie et dans 13 % un syndrome de compression médiastinale. Ces troubles fonctionnels ne sont pas observés dans les cirrhoses banales.

Les pleurésies sont aussi fréquemment rencontrées dans les hépatomes puisque nous en comptons huit cas sur quarante et trois cas dans nos neuf observations. Dans 50 % des cas, elles font partie d'un tableau banal de cirrhose décompensée, mais elles peuvent aussi révéler l'existence d'une métastase thoracique et même être la manifestation clinique initiale d'un hépatome (observation n° 8). Leur caractère volontiers hémorragique (66 % de nos cas) et intarissable les différencie de celles observées dans les cirrhoses banales. Une preuve irréfutable de la nature cancéreuse de ces pleurésies serait la découverte de cellules cancéreuses à l'examen cytologique mais l'on connait les difficultés d'une telle recherche. Des analyses biologiques (acide lactique et électrophorèse) et le fait que la glycopleurie, surtout après une épreuve aux corticoïdes soit volontiers supérieure à un gramme par litre, ont été vantés comme un élément diagnostic d'une pleurésie d'origine cancéreuse par différents auteurs (BARIETY, COURY et RULLIERE).

Quant à la biopsie pleurale, dans ces formes cliniques, elle risque fort de passer à côté de nodules pleuraux s'ils existent, à moins qu'elle ne soit orientée lors d'une pleuroscopie. Mais il faut bien reconnaitre que cette pleuroscopie ne permet pas, dans la majorité des cas, une bonne vision des lésions surtout si l'épanchement est abondant et hémorragique comme cela arrive fréquemment dans les tumeurs primitives du foie ; ainsi ne la pratique-t-on que très rarement. Il faut d'ailleurs rappeler la difficulté de lecture histologique des prélèvements pleuraux et on doit bien admettre qu'il est exceptionnel que le diagnostic soit affirmé de cette façon.

Ces différentes situations sont d'autant plus complexes qu'on connait l'extraordinaire fréquence de l'association cancer-cirrhose (31 cas sur 40), comme en témoigne la fréquence des hépatomes découverts à l'autopsie sur de longues séries de cirrhotiques (6,1 % des cas dans statistique de FAUVERT et BENHAMOU ; 8,5 dans celle de GALE ; 19 % selon ELKINGTON et 17 % selon PEQUINIOT pour les années 1962- 1966, enfin, pour notre part, 19 % puisque nous comptons 31 cas d'hépatomes sur cirrhoses pour 165 cirrhoses simples).

Ce bilan autopsique nous amène à deux ordres de constatation : un bon nombre de cirrhotiques décèdent de leur cirrhose avec un cancer du foie latent, sans aucune dissémination à distance. Mais les formes avec métastases sont aussi très souvent rencontrées, (16 cas), et il est fréquent que de petits foyers métastiques uniques ou multiples constatés à l'autopsie soient passés complètement inaperçus bien qu'ils soient relativement souvent repérables sur les clichés à postériori.

Ainsi, le cancer primitif du foie par l'intermédiaire de ces métastases pulmonaires et en raison de sa fréquence chez les cirrhotiques, mérite donc d'être considéré comme une cause possible de foyers intrapulmonaires de tous types chez un malade porteur d'une cirrhose.

III - IMAGE PULMONAIRE UNIQUE.

Elle pose le difficile problème d'une image ronde, unique, isolée dans le parenchyme pulmonaire, dense, plus ou moins bien limitée et plus ou moins homogène.

Dans nos observations n° 4 et n° 6, il s'agissait de foyer intrapulmonaire périphérique en boule associé à des images hilaires d'adénopathies satellites pour lesquels on peut assez facilement arriver à la notion de tumeur.

Mais on peut, dans cette situation, être aux prises avec des difficultés diagnostiques bien connues pour les tumeurs pulmonaires en général. Et il ne faut guère compter pour effectuer le diagnostic différentiel entre un cancer primitif pulmonaire et un cancer secondaire sur l'étude cytologique des crachats, sur la bronchoscopie avec la biopsie bronchique et sur la broncho-aspiration.

En effet, il est rare que l'on retrouve un aspect d'infiltration ou mamelonné ou encore des bourgeons congestifs à la bronchoscopie des malades porteurs d'une métastase pulmonaire. Ces différents aspects sont d'ailleurs observés aussi bien dans un cas que dans l'autre. De même, la

biopsie bronchique et la broncho-aspiration ne ramènent que très rarement des prélèvements tumoraux permettant de préciser la nature histologique d'un foyer primitif éventuel.

Tout repose donc sur l'analyse des clichés radiologiques pulmonaires qui, si elle peut être dans certains cas facile, s'avère le plus souvent très difficile et la solution n'est souvent apportée que par la thoracotomie avec exérèse.

Dans l'observation n° 6, on s'est cru autorisé à traiter ce malade comme un cancer broncho-pulmonaire sans avoir de preuve histologique. Ce n'est pas une attitude à recommander, d'autant moins que le foyer intrapulmonaire paraît plus isolé, développé dans un organisme apparemment intact ; en effet, c'est dans ces conditions qu'il convient d'être le plus exigeant en matière de diagnostic car c'est là que pourraient exister les chances d'un traitement curatif. Ceci vaut pour l'hypothèse d'un cancer broncho-pulmonaire, car il ne faut pas se leurrer sur la possibilité de remonter dans une situation de ce genre au cancer du foie latent. Le seul cas où l'on pourrait le faire serait celui où une tumeur a pu être extirpée, mais nous n'en avons pas d'exemple.

IV - ADENOPATHIES MEDIASTINALES OU MEDIASTINO-CERVICALES ISOLEES.

C'est une situation particulièrement intéressante et difficile (observation n° 1 et n° 2).

L'adénopathie initiale peut être réellement isolée, donc inaugurale, et ceci pendant longtemps sans aucun trouble général et fonctionnel.

Dans nos deux cas, l'orientation diagnostique initiale avait été complètement et durablement faussée pour des raisons diverses. Dans la première observation, le diagnostic était celui d'une primo-infection tuberculeuse. En effet, l'adénopathie médiastine avait été découverte dans le contexte indéniable d'une primo-infection récente, la recherche de bacille de Koch étant positive. On s'est longtemps demandé, et même après la découverte de l'adénopathie cervicale tumorale, dans quelle mesure les gan-

glions médiastinaux étaient tuberculeux ou cancéreux, voire même les deux à la fois. Leur nature cancéreuse n'apparut vraiment probable qu'avec un recul d'un traitement anti-tuberculeux de six mois pendant lequel on a observé aucune régression de ces adénopathies et on a même assisté à l'apparition de nouvelles.

Il nous faut bien constater que ce tableau très évocateur d'une primo-infection tuberculeuse ne pouvait guère susciter le moindre débat au début et pourtant il s'agissait d'une erreur.

Dans la deuxième observation, l'erreur fut d'un autre ordre : non pas clinique (malgré le tableau très frustres réduit à la palpation de ganglions cervicaux), mais histologique.

En effet, il a été conclu à un carcinome épidermoïde là où on a eu la preuve plus tard qu'il s'agissait de métastases d'hépatome.

Cette méprise peut paraître étonnante, mais elle l'est beaucoup moins à la réflexion du fait que le cytoplasme d'un hépatocyte anormal et celui d'une cellule carcinomateuse épidermoïde mal différenciée peuvent avoir sur une coupe histologique, un aspect voisin de par l'abondance d'un cytoplasme hyalin éosinophile et la grande taille des cellules. Il n'y a pas de groupements cellulaires qui puissent permettre une orientation. Ainsi, la confusion est possible et se fait au niveau du cou presque inévitablement dans le sens d'un carcinome épidermoïde beaucoup plus fréquent.

Ainsi, si le diagnostic est effectué dans certains cas grâce à la biopsie ganglionnaire médiastinale ou cervicale par ponction transbronchique ou transtrachéale précaunisée par SCHIESSLE, à laquelle on préfère la biopsie médiastinale de CARLENS, effectuée sous médiastinoscopie et par la biopsie préscalénique de DANIELS, il ne faut guère compter dessus de façon formelle.

V - R E S U M E.

Nous avons vu des aspects cliniques initiaux de cancers primitifs du foie fort différents et déroutants :

- tout d'abord, une forme anonyme par sa fréquence et parce que trop de cancers divers sont à son origine (grande carcinomatose polyfocale à prédominance pulmonaire),

- puis un problème difficile qui est celui de la signification d'opacités pulmonaires avec ou sans épanchement pleural chez un cirrhotique,

- en troisième lieu, une situation bien délicate d'un foyer intra-pulmonaire dense qu'il faut d'abord reconnaître comme tumoral et ensuite évaluer plus précisément (il peut paraître logique de traiter une telle tumeur comme un cancer broncho-pulmonaire primitif),

- enfin, le cas fort intéressant d'une adénopathie cervicale ou médiastinale isolée, inaugurale qui peut être singulièrement trompeuse.

Il faut bien reconnaître que toutes ces situations cliniques n'orientent en rien le diagnostic et même l'égarent, excepté dans les cas fort rares où l'on dispose d'une preuve histologique. L'existence d'un cancer est alors démontrée mais non toujours celle de son origine hépatique. Car, même dans le cas où le prélèvement proviendrait d'une biopsie hépatique, il n'est pas toujours facile de trancher entre un carcinome local ou métastatique, à fortiori le diagnostic histologique est difficile lorsque le prélèvement a été pulmonaire, pleural ou ganglionnaire cervical.

0

0 0

ELEMENTS DE DIAGNOSTIC EN FAVEUR D'UN HEPATOME

On peut conclure de la discussion précédente que dans ces diverses formes cliniques, à début thoracique, il n'existe aucun indice clinique qui puisse retenir de façon évocatrice l'attention du clinicien. La notion de cancer peut être même totalement méconnue. Dans d'autres cas, elle est certaine et on cherchera alors son origine, selon une solide tradition, partout ailleurs que dans le foie. En effet, le cancer du foie est un des plus masqués parmi les cancers profonds et il faut y penser pour avoir quelques chances de le trouver ou tout au moins de le rendre vraisemblable, surtout s'il existe une autre direction de recherche donnée par l'histologiste (on connaît les difficultés de lecture des prélèvements provenant d'une biopsie pleurale pulmonaire ou ganglionnaire).

Aussi, allons-nous maintenant essayer d'indiquer quelques éléments cliniques hépatiques ou autres permettant au médecin de médecine générale de remonter vers la notion d'un cancer primitif hépatique dans ces conditions difficiles, puis nous étudierons les différentes investigations confirmant le diagnostic.

I - FACTEURS ETIOLOGIQUES.

a) Le sexe.

Le cancer primitif du foie est un cancer de l'homme dans 75 % des cas. Cette disproportion semble particlement compensée dans nos cas cliniques par le fait que les femmes métastatisent plus souvent que les hommes. En effet, sur 18 cas avec métastases thoraciques, il y a sept femmes, soit 40 %. Cette constatation peut s'expliquer par la prédominance des formes tumorales chez la femme et des formes cirrhotiques chez l'homme, entraînant un décès par déchéance hépatique ou hémorragie digestive avant qu'il n'ait pu se développer une métastase pulmonaire.

b) La race.

On connait l'extraordinaire fréquence des tumeurs primitives du foie en Afrique Noire, comme l'attestent les travaux de BERMAN et PAYET qui, rassemblant la totalité des statistiques africaines importantes, donnent le chiffre de 50,9 % de carcinomes hépatiques sur l'ensemble des néoplasies.

Ce phénomène racial est certainement dû particllement à la contamination en Afrique des céréales et de l'arachide par les toxines de l'aspergillus flavus qui induisent chez des rats et des dindons et des porcs, un cancer hépatique (SARGEANT).

De même, les alcaloïdes du Sénécio, très employés chez les Bantous d'Afrique du Sud, dans des décoctions rituelles, peuvent induire un hépatome chez le rat. Or, l'on sait la grande fréquence de ces tumeurs dans ces populations (90,5 % des cancers).

Dans notre statistique, nous comptons trois Africains (deux Sénégalais et un originaire de la Côte d'Ivoire).

En Asie, une fréquence autopsique importante a également été rapportée. Ceci semble correspondre aux régions d'Asie où le riz est pollué par les toxines du pénicillium islanticum qui induisent chez le rat une cancérisation hépatique (Le Breton).

Enfin, il faut signaler, comme l'attestent les statistiques autopsiques européennes et américaines, une augmentation de fréquence ces dernières années dans nos pays tempérés de découvertes de cancers primitifs du foie (2,5 des autopsies de l'hôpital Laënnec). Ce phénomène épidémiologique est probablement en grande partie conditionné par le fait qu'un certain nombre de cirrhoses ont vu leurs espoirs de vie s'accroitre en fonction des progrès thérapeutiques en particulier des techniques d'anatomose porto-cave (5 de nos cas).

c) L'âge.

Chez l'homme de race blanche, il ne semble pas exister de différence significative entre l'âge de survenue des cancers secondaires en général et les cancers primitifs du foie avec localisation pulmonaire. Dans les deux cas, l'âge moyen est soixante ans. Dans notre étude, nous comptons

sur dix-huit cas avec métastases thoraciques, douze cas entre quarante-cinq et soixante-dix ans , soit 66 %, deux cas au-dessous de quarante-cinq, soit 11 % et quatre cas au-dessus de soixante-dix ans, soit 22 % avec comme âge limite vingt ans et soixante-dix-huit ans. Ceci coïncide d'ailleurs avec ce que l'on constate dans nos quarante cas où 65 % ont entre quarante-cinq ans et soixante-dix ans, 10 % au-dessous de quarante-cinq ans et 25 % ont plus de soixante-dix ans, les âges limites étant seize ans et quatre-vingt-quatre ans.

Il faut toutefois signaler que chez le noir africain, l'âge de survenue est beaucoup plus précoce. Dans la série décrite par PAYET, on trouve un maximum de fréquence entre vingt et trente ans.

d) Facteurs nutritionels.

Des cancers du foie ont été obtenus expérimentalement chez l'animal lors de l'absorption de différentes substances (jaune de beurre, acétamide, thiourée, thioacétamide, benzathracène).

L'intérêt de ce problème s'est accru par la mise en évidence d'un pouvoir hépato-carcinogénétique de certaines substances naturelles entrant dans l'alimentation ou la thérapeutique (acide tannique, alcoloïdes du Sénécio, aflatoxines).

De même, il a été prouvé expérimentalement qu'un régime pauvre ou déséquilibré en protéines et en vitamines B augmente considérablement l'action d'une substance cancérigène hépatique et est même susceptible seule d'induire une dégénérescence néoplasique.

En France, une telle relation entre les déséquilibres de la ration alimentaire et la survenue d'un hépatome n'apparait pas en dehors de malnutritions secondaires à des ulcères gastro-duodénaux et à des gastrectomies et en dehors du problème particulier posé par l'éthylisme chronique.

Dans notre étude, nous comptons dix cas d'ulcères gastro-duodénaux, trois gastrectomies et deux gastrites.

Sur quarante tumeurs primitives du foie, la notion d'éthylisme chronique est certaine dans vingt cas, plus que probable dans sept autres cas.

Ceci coïncide avec l'étude faite par BENAMOU et FAUVERT (60 %). Par contre, chez le noir africain, qui est en général musulman, l'incidence de l'alcoolisme est quasi-nulle (PAYET).

L'éthylisme chronique semble jouer un rôle dans la survenue même du cancer et pas seulement par l'intermédiaire du développement d'une cirrhose. En effet, sur neuf tumeurs primitives du foie sans cirrhose anatomique, nous comptons trois cas d'éthylisme chronique.

c) Antécédents pathologiques hépatiques.

Un exemple formel de filiation directe entre une lésion hépatique préexistante et un cancer primitif du foie est fournie par la maladie du Thorostrat. Cette solution colloïdale de dioxyde thorium, substance radioactive que l'on utilisait autrefois en gammagraphie hépatique, finit par induire une sclérose dense et diffuse au niveau du parenchyme hépatique, au sein de laquelle on a vu se développer parfois quinze ans après l'administration du produit, un endothéliosarcome.

La fréquence d'association d'un hépatome à une cirrhose est un fait histologique indiscutable, comme l'attestent les études de GIRARD, VAN DER VERKENS, BENHAMOU et FAUVERT, MAC DONALD et PLANCHU. Dans 80 % de nos tumeurs primitives du foie, il y a une cirrhose associée.

Les travaux modernes n'ont fait que confirmer l'hypothèse émise par SABOURIN, à savoir la précession de la cirrhose sur le cancer.

Sur le plan étiologique, il existe une prédominance certaine de la cirrhose éthylique en France (17 cas sur 31). En effet, nous ne comptons que quatre cas de cirrhose post-nécrotique, soit 13 %. Ceci ne fait que confirmer les chiffres donnés par BERNARDES, PLANCHU et ORCEL.

En ce qui concerne l'hémochromatose idiopatique, il est classique de dire qu'elle se complique souvent d'un cancer primitif du foie. Ainsi, CONTE trouve huit cas d'hapatomes sur vingt-huit cas d'autopsies d'hémochromatose idiopatique. Pour notre part, nous n'avons qu'un seul cas et nous rejoignons les statistiques données par CACHIN, CHEVREL et BERNADES.

Enfin, la relation liant la lithiase vésiculaire au cholangiome a été reconnue par certains auteurs. Nous ne constatons que cinq cas de lithiases associées à une tumeur primitive du foie avec, dans un cas, une cirrhose biliaire. Il faut d'ailleurs signaler que dans ces quatre cas, la tumeur était de type hépatome.

f) Autres antécédents pathologiques.

WELLS et LUNDBERG ont signalé la fréquence de la syphilis dans les antécédents d'un sujet porteur d'un hépatome. Nous retrouvons une sérologie positive dans quatre cas. Mais il est bien difficile de l'attribuer à la syphilis seule, car dans trois cas, il s'agit d'Africains. Or, l'on sait que le Pian et le Béjel donnent aussi des réactions positives.

EDMONSON et STEINER avaient remarqué dans leurs séries, une incidence élevée du diabète en dehors de toute hémochromatose. Ceci avait été confirmé par la statistique de CACHIN, POTET et BERNARDES qui en trouvent dans 13 % des cas. Nous n'en recensons que deux cas.

Quant aux parasitoses, ce problème se pose essentiellement en Afrique. PRATES a estimé que la cirrhose bilharzienne constituait un état précancéreux, ce qui est très controversé.

g) Résumé.

Devant un malade porteur d'un cancer secondaire pulmonaire ou ganglionnaire thoracique, certains facteurs étiologiques peuvent orienter le médecin vers une localisation hépatique primitive : race noire, soixantaine d'années, malnutrition, éthylisme chronique, cirrhose nutritionnelle, post nécrotique ou hémochromatosique, diabète.

Le clinicien recherchera alors certaines manifestations cliniques évoquant une pathologie hépatique sans pour cela pouvoir conclure entre une métastase pulmonaire et hépatique d'un autre foyer tumoral et une métastase pulmonaire d'un cancer hépatique primitif.

II - SIGNES CLINIQUES.

a) Signes généraux et fonctionnels.

Plus que l'atteinte de l'état général (asthénie, anoréxie globale, amaigrissement impressionnant, état fébril), commune à toutes les localisations cancéreuses, plus que les troubles digestifs à type de météorisme abdominal, de vomissements et de diarrhées (observés dans 60% de nos observations) qui égarent plutôt le médecin vers un autre foyer digestif, ce sont les douleurs de l'hypocondre droit qui constituent un signe d'alarme et attirent l'attention du clinicien vers le foie.

En effet, elles sont particulièrement fréquentes dans nos formes à début thoracique puisqu'on les retrouve dans huit observations sur neuf. On les trouve aussi très souvent dans les formes tumorales d'hépatomes (70 % de nos cas).

Elles peuvent réaliser tous les types depuis la douleur sourde et continue avec paroxysme jusqu'à l'hépatalgie paroxystique d'effroyable intensité, irradiant en ceinture à la base droite et surtout dans la région scapulaire droite, enfin évoluant par crises de plus en plus rapprochées et intenses. Le plus souvent les crises et les paroxysmes sont spontanés, mais ils peuvent être déclanchés par des inspirations profondes et des mouvements du tronc et de la marche.

Parfois, leur siège est moins caractéristique. Elles sont, soit localisées à l'hypocondre gauche ou l'épigastre, soit abdominales diffuses, voire même thoraciques basses avec irradiations en ceinture.

Fait important, on retrouve ces douleurs à la palpation de la région hépatique et à l'ébranlement du grill costal.

b) Signes cliniques.

1°) L'hépatomégalie.

En présence d'un cancer secondaire pulmonaire ou ganglionnaire thoracique, le signe clinique numéro 1 orientant le médecin vers une localisation hépatique est la palpation d'une hépatomégalie. Mais son absence ne permet en aucun cas d'écarter le diagnostic.

Sur nos neuf observations, nous percevons un gros foie dans sept cas, ainsi que dans 25 cas sur quarante de nos tumeurs primitives du foie (dix cas de forme tumorale et neuf cas de forme cirrhotique).

Cette hépatomégalie peut être de taille variable, souvent volumineuse, au maximum occupant tout le flanc droit et déformant la paroi abdominale à jour frisant. Elle atteint parfois la fosse iliaque droite ou l'hypocondre gauche. Elle peut même, comme dans deux de nos observations, se présenter comme une masse épigastrique, l'hypertrophie prédominant sur le lobe gauche, ou encore comme une masse rénale donnant le contact lombaire. On conçoit aisément que ces deux localisations orientent alors faussement le clinicien vers un autre foyer primitif.

La consistance de cette hépatomégalie est en général dure et pierreuse.

Les caractères de sa surface sont variables, tantôt régulière dans son ensemble (1/3 des cas), tantôt irrégulière avec perceptions de nodules multiples de taille variable et de consistance molle ou ferme, réalisant alors l'aspect d'un cancer secondaire du foie (1/3 des cas).

Parfois, il existe une masse unique volumineuse, déformant la face antérieure, de consistance le plus souvent dure donnant un ressaut en marche d'escalier à la palpation et pouvant se traduire à l'inspection par une voussure (1/3 des cas).

Le bord inférieur du foie est le plus souvent dur et tranchant, parfois déformé par des nodules multiples.

Quels que soient ces caractères, il existe deux faits évocateurs toujours retrouvés dans nos observations : cette hépatomégalie est douloureuse, spontanément et à la palpation, à fortiori à l'ébranlement hépatique et elle s'accentue très rapidement d'un examen à l'autre comme l'atteste la prise de calques successifs au cours de l'évolution, pour atteindre des dimensions considérables.

Enfin, la découverte d'un souffle intense en pleine masse hépatique décrite par WARTER et ses collaborateurs, est un bon argument de présomption

en faveur d'un envahissement hépatique chez un sujet porteur d'une métastase thoracique.

b) Ictère et signes d'hypertension portale.

L'ictère, vu dans 23 cas sur 40 et les signes d'hypertension portale (ascite, oedème, circulation collatérale, splénomégalie), ont le mérite d'attirer l'attention du clinicien vers une pathologie associée à la métastase thoracique, mais il est bien difficile de distinguer une étiologie cirrhotique de ces troubles d'une étiologie tumorale.

Ce problème est doublement complexe car l'on sait que dans les tumeurs primitives du foie, l'hypertension portale (retrouvée dans 20 de nos cas), peut être dûe à un envahissement massif néoplasique du foie ou à une thrombose métastatique veineuse ou encore à la cirrhose même qui lui est si fréquemment associée.

Certaines caractéristiques de l'ascite (liquide intarissable et hémorragique) constituant un élément important d'orientation pour une tumeur hépatique ne sont trouvés que dans 40 % des cas, et dans 60 % des cas, le liquide est citrin, identique à celui couramment observé lors des cirrhoses.

c) Les complications.

Le coma hépatique observé dans deux de nos cas et les hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes (cause de décès dans deux de nos formes cliniques et dans 22 observations sur 40), signe une évolution proche de son terme et ne présente alors pour le clinicien qu'un faible intérêt, d'autant plus qu'il n'oriente pas particulièrement vers un envahissement hépatique.

Bien plus évocatrice d'une tumeur primitive du foie, sans être pathognomonique, est la survenue d'un hémopéritoine aigu : ce tableau d'urgence abdominale représente une cause fréquente de décès des hépatomes. Aussi, le clinicien ne se trouve-t-il en possession du diagnostic que bien tard et nous n'avons trouvé que trois cas opérés avec succès dans la littérature chez des malades ayant bénéficié d'un diagnostic précoce et d'une hépatectomie partielle d'urgence (RIDEEL, SANDFORD, B. ROE, BERTHELOT et ONG).

d) Autres métastases.

L'examen clinique peut mettre en évidence d'autres métastases (osseuses, surrénaliennes, cérébrales, péritonéales) qui peuvent égarer le diagnostic et être prises pour le foyer primitif de métastases thoraciques et hépatiques, et ainsi orienter le diagnostic vers d'autres organes.

Dans une observation, il existe des signes neurologiques secondaires à une métastase cérébrale et des signes d'insuffisance surrénalienne qui était le reflet clinique de métastases bi-latérales surrénaliennes.

e) Résumé.

Des douleurs de l'hypocondre droit, la palpation d'une hépatomégalie, la perception d'un souffle à son niveau, des signes d'hypertension portale et un ictère, attirent l'attention du médecin sur le foie de façon impérative, mais rien n'autorise à un diagnostic différentiel entre une localisation primitive et secondaire hépatique.

Toutefois, en l'absence de découverte d'une autre localisation primitive, le clinicien doit toujours rechercher un hépatome et faire appel, après ce bilan au lit du malade, à des examens complémentaires.

III - EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

Ils comprennent les examens biologiques (dont la recherche alpha 1 foeto-protéine si précieuse au diagnostic), la scintigraphie hépatique, l'artériographie sélective du tron coeliaque et la laparoscopie avec la ponction-biopsie hépatique, bien que très dangereuse .

a) Les examens biologiques.

L'anémie (50 % de nos cas), l'hyperleucocythose à polynucléoses neutrophiles, l'accélération de la vitesse de sédimentation (95 % des cas), les perturbations du bilan hépatique qui dépendent d'ailleurs de l'existence ou non d'une cirrhose associée, ne guident absolument pas le clinicien vers le diagnostic car elles n'ont rien de caractéristique.

L'élévation des transaminases, surtout S.G.O.T. (70 % des cas selon SAN JOSE) ainsi que celle des phosphatases alcalines, surtout en l'absence d'ictère comme nous le constatons dans trois quarts de nos cas tout comme FAUVERT et SAN JOSE, sont déjà plus significatives.

Quant à l'augmentation des alpha 2 globulines que CAROLI considère comme un signe fidèle de tumeur hépatique lorsqu'elle est supérieure au double de la normale, ce que nous retrouvons dans 50 % de nos cas, il faut bien admettre qu'elle n'aide en rien le médecin car elle est observée dans bon nombre de maladies.

La découverte de manifestations paranéoplasiques, couramment constatées dans les hépatomes, peut donner des présomptions diagnostiques mais aussi orienter chez un malade porteur d'un cancer secondaire thoracique, vers une autre tumeur primitive et ainsi égarer le diagnostic.

Ainsi, la polyglobulie, souvent rencontrée dans les hépatomes (BROWSTEIN, BALARD, ESCOBAR, LEHM, PARAF), fait aussi penser à un cancer rénal et à un hémangioblastome du cervelet.

L'hypoglycémie rebelle à toute thérapeutique dont la fréquence, lors des tumeurs primitives hépatiques, a surtout été décrite par MAC FADZEAN, peut faire évoquer une tumeur pancréatique ou insuline-like.

De même, l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie récemment rapportées lors des hépatomes par KNILL JONES et réalisant un tableau d'hyperparathyroïdisme, peuvent en imposer pour une tumeur parathyroïdienne ou osseuse.

Il en est également ainsi des désordres endocriniens à type d'hypercorticisme qui dirigent vers une tumeur surrénalienne.

L'hyperlipémie peut aussi être le fait d'une association.

Plus intéressant que ces manifestations paranéoplasiques est l'examen cytologique du liquide d'ascite quand elle existe, car il permet, dans un certain nombre de cas, d'apporter la preuve de l'envahissement hépatique en retrouvant des cellules néoplasiques. Mais on connait la dif-

ficulté de lecture de la cytologie des épanchements comme l'atteste notre statistique (une recherche positive sur vingt cas) et la nécessité de répéter l'examen.

Beaucoup plus importante est la découverte d'alpha 1 foeto-protéine dans le sang car elle constitue un argument de poids en faveur d'un diagnostic de cancer primitif du foie chez un malade porteur d'une métastase thoracique. Cependant, cette glycoprotéine, présente chez le foetus et chez la femme enceinte, n'est trouvée que dans 40 % des tumeurs primitives du foie et un résultat négatif ne doit en aucun cas faire exclure le diagnostic. Le clinicien ne devra d'ailleurs pas hésiter à répéter les recherches dans le sang mais aussi dans le liquide d'ascite et dans le liquide pleural car il arrive que la sécrétion ne soit pas initialement suffisante pour être décelée par les méthodes habituelles de dosage, faisant appel à l'immuno-précipitation.

Pour notre part, nous l'avons trouvé dans les 3/4 des cas où elle a été recherchée.

Il faut signaler que l'alpha 1 foeto-protéine, considérée comme spécifique du cancer primitif du foie, à l'exception du tératoblastome testiculaire, a récemment été trouvée non seulement dans des hépatites et dans des cirrhoses banales mais aussi chez des malades porteurs d'une métastase hépatique dont le foyer primitif était gastrique, cholique ou pancréatique (BERNARDES, ANDRIEU, BOURREILLE). Cette notion prend toute son importance dans notre étude diagnostique d'un foyer primitif d'une métastase thoracique.

Toutefois, la découverte d'alpha 1 foeto-protéine dans le cadre d'une maladie néoplasique avec points d'appel hépatique, si elle ne confirme pas l'hépatome dans tous les cas, doit faire pratiquer des examens tendant à visualiser une tumeur hépatique primitive.

b) <u>La scintigraphie hépatique</u>.

Ainsi, le médecin ayant la moindre suspicion de tumeur primitive hépatique chez un malade porteur d'une métasta-

se thoracique doit-il demander une scintigraphie hépatique à l'or colloïdal, parfaitement anodine et technique facile, qui permet de voir des tumeurs sous formes de lacunes ou de zones d'hypofixation.

Toutefois, le clinicien doit bien savoir que pour être détectées, les néoformations doivent avoir plus de trois centimètres de diamètre, qu'il existe des fausses images lacunaires, sources d'erreurs, que l'interprétation est très délicate en présence d'une cirrhose qui entraîne à elle seule des inégalités de captation et, enfin, que toute masse intra-hépatique constituant des nodules froids, la scintigraphie ne permet pas de distinguer une tumeur primitive hépatique d'une tumeur secondaire.

Ainsi, bien souvent pour affirmer le diagnostic, le médecin devra faire appel à des investigations plus poussées.

c) L'artériographie sélective du tronc coeliaque.

Elle a remplacé la splénoportcgraphie transpariétale dangereuse par le risque d'hémopéritoine qu'elle fait courir.

Entre les mains d'un technicien éprouvé, cette exploration n'entraîne pas d'incidents sérieux ; sa technique est difficile et peu de centres sont capables de la réaliser.

Les images sont pathognomoniques du cancer primitif hépatique et bien différentes de celles engendrées par les kystes et les abcès qui apparaissent sous forme de lacunes avasculaires. Il s'agit non pas tant des images de refoulement du tronc coeliaque, d'encorbellement des branches artérielles et d'augmentation du calibre de l'artère hépatique, mais des images d'hypervasculatisation avec des ramifications multiples artériolaires dont les terminaisons donnent lieu aux aspects caractéristiques en flammèches, en touffes, en plaques ou encore en véritables lacs sanguins.

Si les cancers secondaires hépatiques présentent également des anomalies artériolaires assez proches, on ne peut manquer de les distinguer par les aspects hétérogènes tout à fait évocateurs au temps parenchymateux.

Ainsi, grâce à l'artériographie sélective du tronc coeliaque, dans certains cas, le médecin peut affirmer le diagnostic de cancer primitif du foie, faire le bilan de l'extension et de l'envahissement possible du tronc porte, de la veine splénique et sushépatique si couramment observé dans les hépatomes. Mais dans bon nombre de cas, la réalisation de cet examen n'est pas possible et on fera alors appel à la laparoscopie.

d) La laparoscopie et la ponction biopsie hépatique.

La laparoscopie est une étape capitale du diagnostic car elle a l'avantage de pouvoir affirmer la localisation cancéreuse hépatique dans un bon nombre de cas en montrant l'existence de nodules néoplasiques ou un aspect en tache de bougie associé ou non à une cirrhose, au prix d'un examen simple, rapide et d'une innocuité quasi-totale si l'indication est bien posée et si elle est pratiquée avec douceur et aseptie rigoureuse.

Mais cette exploration connaît des limites. En effet, le médecin doit savoir que la laparoscopie ne visualise pas les tumeurs hépatiques profondes et situées dans des zones endoscopiquement aveugles et que si l'on accorde une valeur d'orientation en faveur d'un hépatome au caractère polychrome des lésions et l'absence d'ombilication des nodules, aucun de ces signes n'est véritablement pathognomonique.

Seule, la biopsie pourrait alors donner une certitude mais elle est dangereuse dans les tumeurs primitives du foie en raison de leur hypervascularisation.

En effet, la menace d'hémopéritoine par rupture d'un nodule doit rester présente à l'esprit de l'opérateur qui, face à un aspect endoscopique évocateur ne doit pas rechercher la certitude histologique à tout prix, d'autant plus que la lecture du prélèvement hépatique est souvent difficile.

e) En résumé.

Les examens complémentaires ne porteront leurs fruits que si leur prescription est raisonnée par une analyse clinique minutieuse au cours de laquelle le foie fera l'objet d'un examen attentif.

Ces explorations feront d'abord suspecter puis confirmeront l'hépatome responsable de la manifestation thoracique anonyme par son aspect et ses manifestations propres.

C O N D U I T E T H E R A P E U T I Q U E

Le diagnostic de cancer secondaire thoracique d'une tumeur hépatique primitive étant porté, le médecin se voit contraint à discuter un comportement thérapeutique qui, vu la dissémination, ne peut être que palliatif.

En effet, les hépatectomies réglées ne sont réalisables que sur des lésions localisées survenant sur un parenchyme antérieurement sain et on connaît les échecs différés de la chirurgie relevant de la survenue de métastases à distance, notamment pulmonaires.

On comprend ainsi aisément que nos cas ne relèvent pas de la chirurgie bien que nous comptions un cas d'hépatome chez une jeune fille de dix-huit ans ayant subi une première hépatectomie gauche en février 1970, une deuxième exérèse en décembre 1970 pour récidive locale et ayant été opérée d'une métastase de la paroi thoracique en mars 1972, encore en vie à l'heure actuelle.

De même LAWRENCE et BASHANT ont effectué une ressection pulmonaire lors d'une métastase d'un hépatome.

Nos malades ne relevant pas de la chirurgie, nous devons donc essayer d'entreprendre un traitement antimitotique.

La plupart des drogues de la chimiothérapie anticancéreuse ont été utilisées. Actuellement, on a recours essentiellement au 5 Fluoro-uracile à la dose de 5 à 25 mg par kilo et au Methotrexate à la dose de 25 mg pendant cinq jours per os, de 2,5 à 15 mg par kilo par voie intraveineuse ou 50 mg par vingt-quatre heures par voie artérielle.

Il semble que la voie intra-artérielle par cathétérisme sélectif de l'artère hépatique par voie ascendante ou descendante ou encore par cathétérisme direct lors d'une laparotomie soit plus efficace au niveau de la tumeur hépatique même, comme l'attestent les travaux de BRENNAN.

Toutefois, chez nos malades, cette chimiothérapie par voie intra- artérielle, ne semble pas être une bonne technique car si la concentration du produit est maximum au niveau hépatique, elle est presque nulle au niveau de la métastase.

Aussi est-on réduit à pratiquer une chimiothérapie par voie intraveineuse générale qui ne trouve sa justification que dans l'amélioration des signes subjectifs qu'elle entraîne, tout comme la cortico-thérapie. En effet, elle n'augmente pas la survie si brève de ces malades (inférieure à quatre mois dans 80 % de nos cas).

O

O O

C O N C L U S I O N

Les cancers primitifs du foie, rares autrefois dans nos pays, sont devenus plus fréquents comme le prouve leur découverte dans vingt pour cent des autopsies de cirrhotiques. Ceci semble dû non seulement à l'allongement de la durée de vie de ces malades, mais aussi à l'immigration d'Africains, venant travailler en Europe et chez qui la diffusion de ces hépatomes est très importante.

La dispersion métastatique de ces tumeurs, constituées soit d'une masse unique, soit de nodules multiples, se fait par voie sanguine, surtout vers les poumons. Mais de nombreux malades décèdent de leur cirrhose avant que toute cancérisation à distance ait pu se former.

D'ailleurs, l'évolution de ces carcinomes est si rapide et si courte que l'on ne voit souvent que leurs phases ultimes pour lesquelles on a recours à la médecine générale ou à la pathologie digestive. Les médecins des autres disciplines et les cancérologues n'ont pas alors le temps d'intervenir.

Nous avons pourtant en vue des aspects cliniques initiaux qui intéressent au premier chef les pneumologues et même d'autres spécialistes :

- tantôt le tableau est celui d'une grande carcinomatose multifocale à prédominance pulmonaire ; cette forme est anonyme par sa fréquence même, et parce que trop de cancers divers sont à son origine ;

- tantôt le problème est celui de la signification d'opacités pulmonaires multiples chez un cirrhotique, avec ou sans épanchement pleural associé ;

- tantôt tout se réduit à un foyer intrapulmonaire dense, solitaire qu'il faut d'abord reconnaître comme tumoral, puis évaluer plus précisément ; il peut paraître logique dans ces conditions de voir et de traiter une telle tumeur comme un cancer broncho-pulmonaire ;

- tantôt enfin, il s'agit d'une adénopathie cervicale ou cervico-médiastinale qui est inaugurale dans des conditions diverses qui peuvent être singulièrement trompeuses.

Ces situations cliniques n'ont pas été envisagées et débattues jusqu'à présent ; nous les décrivons et les étayons ici par la relation de neuf observations, extraites de l'étude de quarante cancers primitifs du foie, provenant de l'hôpital LAËNNEC et qui nous a été confiée par le professeur agrégé P. RENAULT.

Il n'existe pas dans ces diverses éventualités d'indices cliniques thoraciques qui, en première analyse, puissent retenir l'attention de façon évocatrice. La notion de cancer peut même être totalement méconnue. Le plus souvent elle est certaine mais on recherchera son origine selon une solide tradition partout ailleurs que dans le foie.

Il arrive aussi que l'on dispose d'une preuve histologique. L'existence du cancer est alors démontrée. Mais il est rare qu'on puisse affirmer sa nature hépatique. En effet, les hépatomes étant très dédifférenciés ou atypiques, il n'est pas toujours possible de distinguer un carcinome local d'une tumeur métastatique même si le prélèvement provient d'une biopsie hépatique. A fortiori, le diagnostic histologique est-il difficile quand le prélèvement est bronchique, pleural ou ganglionnaire. Il est en fait impossible, lors de l'étude de fragments pleuraux, de sécrétions bronchiques et d'expectoration. Même lorsqu'il s'agit d'un ganglion, l'erreur est facile. Ainsi, dans notre observation n° 2, les structures d'un hépatome malin furent prises pour celle d'un cancer épider-

moïde. Rappelons enfin que si la tumeur hépatique est un cholangiome, elle est forcément anonyme pour l'histologiste dans ses foyers métastatiques.

Le cancer primitif du foie est l'un des plus masqués parmi les cancers profonds. Et il faut y penser pour avoir quelques chances de le découvrir ou tout au moins de le rendre vraisemblable, surtout dans ces formes cliniques.

Dans la pratique, les indices à retenir en premier lieu sont d'ordre élémentaire, et ont une signification fort différente selon les cas. Aussi doivent-ils être filtrés :

- notion de cirrhose, quelle qu'en soit l'origine (nutritionnelle, post-hépatique, ou hémochromatosique) ;
- sujet africain ou asiatique ;
- éthylisme chronique ;
- douleurs de l'hypocondre droit ;
- hépatomégalie régulière ou irrégulière ;
- souffle hépatique;
- ictère et signes d'hypertension portale ;
- certains désordres biologiques (anémie avec hyperleucocythose à polynucléose, vitesse de sédimentation élevée) ;
- perturbations des tests hépatiques qui sont bien plus souvent le fait d'une cirrhose que d'un cancer ;
- élévation des transaminases et des phosphatases alcalines sans augmentation de la bilirubine ;
- et, enfin, manifestations paranéoplasiques (polyglobulie, hypoglycémie, hypercalcémie, éosinophilie et hyperlipémie).

Tous ces troubles attirent l'attention sur le foie de façon impérative mais rien ne permet un diagnostic différentiel entre une localisation primitive ou secondaire et une cirrhose associée.

On devra alors recourir à des recherches plus précises :

1°) un taux élevé d'alpha 1 foeto-protéine dans le sang qui est un argument de poids en faveur d'un hépatome bien qu'il ne soit pas strictement spécifique ;

2°) la scintigraphie hépatique, mettant en évidence des foyers intrahépatiques lacunaires ; l'examen est anodin mais sa signification demeure limitée ;

3°) l'artériographie sélective du tronc coeliaque qui donne des images pathognomoniques mais dont la réalisation est difficile et nécessite une grande expérience ; peu de centres sont capables de la réaliser ;

4°) enfin, la laparoscopie qui, au contraire, est entrée dans la pratique. Elle a une grande valeur si la tumeur est visible. Il n'est pas fréquent que l'opérateur se permette d'effectuer une biopsie en raison du risque de rupture d'un nodule. Une telle biopsie pourrait donner une certitude mais sa lecture histologique est souvent difficile.

N'oublions pas qu'il peut arriver, en cas de tumeur unique et accessible, que la chirurgie intervienne soit dans un but d'exploration et de biopsie, soit pour la réalisation d'une hépatectomie partielle réglée, enlevant la tumeur.

Mais, le plus souvent, dans ces formes cliniques, on est réduit à pratiquer une chimiothérapie par voie intraveineuse qui ne trouve sa justification que dans l'amélioration des signes subjectifs qu'elle entraîne.

0

0 0

Vu, le Président de thèse

Monsieur le Professeur CORNET

Vu, le Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur GROSSIORD

Vu, et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie

M. MALLET

BIBLIOGRAPHIE SUR LES METASTASES THORACIQUES DES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

BARIETY M., LESOBRE R., OURY M. et POUPPEVILLE J.
Les métastases pulmonaires et cardiaques des cancers primitifs du foie
B.M. Soc. méd. Hôp. Paris, 8-15 janv. 1960, 76, n° 1-2, 23-38, 7 fig.

BROUET, MARCHE J. et JULIEN D.
Les localisations métastatiques bronchiques pulmonaires et pleurales des cancers.
Rev. Prat. 1965, 15, n° 3, 301-317

BRUNO M.S. et OBER W.B.
Ictère, ascite et mort. Cancer hépatocellulaire avec obstruction de la veine porte et métastases pulmonaires.
New York State J. Med., 1er août 1964, 64, n° 15, 1958-1965, 6 fig. (Bibliogr.)

CABOT
Hepatome avec métastases pulmonaires et osseuses.
New Engl. J. Med., 1938, 219, 133-135

M. CACHIN, M. POTET , P. BERNADES.
Cancer primitif du foie. Métastase.
E.M.C., fasc 7038 A 10, 6-1968, p. 10

COSTA V. et DE CARVALHO A.R.L.
Cancer primitif du foie avec métastase claviculaire.
An. Fac. Med. Univer. Recife, déc.1960, 20, n° 2, 383-392 (Bibliogr.)

CULVER P.J. et CASTLEMAN B.
Douleur abdominale et hypercalcémie chez une femme de 77 ans : hémangio-sarcome du foie avec métastases multiples.
New England J. Med., 16 mars 1967, 276, n° 11, 629-634, 5 fig. (Bibliogr.)

DEPAILLAT A.
Cancer primitif de la travée hépatique avec métastases constales révélatrices chez un vieillard.
B.M. Soc. méd. Hôp. Paris, 1957, n° 29-30, 969-973.

DE VITA V.T. et coll.
Manifestations pulmonaires des cancers primitifs du foie.
Amer. J. Med. Sci. 1965, 250, oct., 428-436

FEDERMAN D.D. et VICKERY A.L. Jr.
Dyspnée, hémotysie et leucotytose chez un homme ayant une perruche malade. Hépatome avec métastases pulmonaires.
New England J. Med., 14 mai 1964, 270, n° 20, 1060-1067, 6 fig. (Bibliogr.)

GALLUS P. et PAYFA M.
A propos des métastases intra-thoraciques du cancer primitif du foie.
J. franç. Méd. chir. thor. , 1956, 10, n° 6, 675-677, 4 fig.

GORBATENKO A.G.
Cancer primitif du foie avec métastase cardiaque.
En russe. Vrach Pelo, 1966, 7 juillet, 75-76

HEGEWALD G.
Sur l'association d'un cancer hépatique et bronchique
En allemand Arch geschwulstforsch, 1965, 25, 122-125

HORTON E.H.
" Dépôts " thoraciques inhabituels (hépatome primitif).
Brit. J. Dis. Chest, oct. 1964, 58 , n° 4, 201-202

KALTREIDER H.B. et al
Les calcifications appelées métastatique du poumon.
Amer J. Med.,1969, 46, Feu, 188-196

LAWRENCE G.H. et BASHANT G.H.
Résection pulmonaire bilatérale pour hépatome métastatique
J.A.M.A., 11 janv. 1965, 191, n° 2, 139-140 (Bibliogr.)

LENENAGER J. et al
Cancer bronchique avec un syndrome clinique et biologique cancéreux.
J. Fr. Med. chir. thorac., 1969, 23 (sept. oct.), 661-671

LE NOYNE DE VERNON
Cancer primitif du foie associé à d'autres localisations néoplasiques (à propos de deux observations)
Thèse Med. Lyon, 1971, n° 127

MAC KEAN (RH)
Abaissement de la capacité vital pulmonaire dans un cas d'hépatome avec métastases pulmonaires
AM J. Med. Sc. 163, 710-723, 1922

MASSELOT I et coll.
Métastases osseuses, pulmonaires et rénales d'un cancer primitif du foie.
Lyon Méd., 13 fév. 1972, 227, n° 3, 255-258 (Bibliogr.)

NOWICKI G.
Métastases pulmonaires isolées d'un cancer primitif du foie.
J. Radiol. Electrol., juin-juil. 1962, 43, n° 6-7, 404-405 (Bibliogr.)

PATTON R.B. et HORN R.C. jr.
Cancer primitif du foie. Etude de 60 cas autopsiés.
Cancer, juin 1964, 17, n° 6, 757-768, 14 fig., 5 tabl. (Bibliogr.)

PAYET M., PELLEGRINO A. et PENE P.
Etude radiologique du cancer primitif du foie. Les déformations diaphragmatiques ; intérêt du pneumopéritoire ; les métastases pulmonaires.
Bull. méd. A.O.F., 1956, 1, n° 1, 74-77.

PAYET M., PENE P., CAMAIN R. et PELLEGRINO A.
Extension diaphragmatique et métastases pulmonaires des cancers primitifs du foie.
Bull. méd. A.O.F., 1956, 1, n° 1, 78-79

PERON Pierre
Les métastases du cancer primitif du foie, en particulier chez le noir
Thèse med. Bordeaux, 1955, n° 87

PLAUCHU M. et coll.
Sur quelques aspects cliniques, biologiques et anatomiques du cancer primitif du foie chez l'adulte. (A propos de 50 observations).
J. Méd. Lyon, 20 oct. 1963, 44, n° 1041, 1493-1518 (Bibliogr.)

PLAUCHU M., GIRARD M. et REVILLARD J.P.
Constatations anatomo-pathologiques à propos de 50 observations de cancer primitif du foie.
Arch. Mal. App. dig., déc. 1963, 52, n° 12, 1308-1309

PLAZY L., MONDON H., BERGE C.
Cancer primitif du foie avec cirrhose et métastases pulmonaires chez un noir du Soudan.
Ass. Franç. étude cancer, 1935, 24, 471-480

PUCCINELLI A.D. et DUGUE Ph.
A propos d'un hépatome solitaire avec métastases thoraciques.
Gaz. méd. fr. , 8 oct. 1971, 78, n° 29, 4797-4802, (Bibliogr.)

RULIERE R., DESBRIER J.L.
Carcinome broncho-pulmonaire secondaire
EMC (Paris) 6022 J. 1968

SANDERS C.F.
Radiographie pulmonaire dans soixante cinq cas de cancer primitif du foie.
Clin. Radial. 1968, 19, 341-346

SOHN D., VALENSI Q. et BRYK D.
Métastase d'un hépatome vers l'œsophage.
J.A.M.A., 22 nov. 1965, 194, n° 8, 910-912

SYC S. et al
Chalengiome avec une métastase géante du sternum
En polonais Wiad Lek, 1968, 21, 1477-1480

TRABAUD M.
Fièvre ondulante au cours d'un cancer primitif du foie généralisé aux poumons.
Bull. Med. Soc. Med. Hôp. Paris, 1924, 771-776

VIALE J. et SOIFER D.
Cholangiome primitif du foie avec métastases pulmonaires.
Semaine med., 26 juin 1952, 59, n° 3050, 852-859, 7 fig.

WHITE C.P.
Un cas de cholangiome avec métastases pulmonaires et osseuses.
Brit. Med. J., 1899, 11, 1347-1350

REFERENCES CITEES DANS LE TEXTE

1 - ANDRIEU J., BREART G., RODIER B., ROBERT P.E.
A propos de l'existence de l'alpha 1 foeto protéine en dehors de l'hépatome.
Presse med., 28 août 1971, 79, n° 36, p. 1595-1596

2 - BEN HAMOU J.P. et FAUVERT R.
Le cancer primitif du foie en France.
Sem. Hôp. Paris, 20 janv.1958, 34, n° 3 , 121-134

3 - BERTHELOT P., BEN HAMOU J.P., FAUVERT R.
L'hémopéritoine aigu spontané au cours des cancers primitifs du foie.
Arch. Mal. app. dig., 1963, 3, 441

4 - BOURREILLE J., METAYER P., SAUGER F., MATRAY F., FONTINAMARA
Existence d'alpha 1 foeto protéine au cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique.
Press. Med. 1970, 78, n° 28, 1277

5 - BROWNSTEIN MH., BALLARD H.
Hépatome associé à une polyglobulie .
Amer J. Med., 1966, 40, 204

6 - CACHIN M., POTET M., BERNARDES P.
Le cancer primitif du foie
EMC Fasc. 7038 A 10, 6-1968

7 - CAROLI J., CORCOS V., CHEVREL B.
Le cancer primitif du foie sur cirrhose à propos de 120 cas
Rev. Med. chir. Mal foie 1970

8 - ELKINGTON SG., Mc BRIEN DJ. et SPENCER H.
L'hépatome au cours de la cirrhose.
Brit. Med. J., 14 déc. 1963, n° 5371, 1501-1503

9 - ESCOBAR M., TROBAUCH F.
Polyglobulie dans le cancer primitif du foie.
Arch. int. Med. 1962, 110 ,339

10 - GALL E.A.
Le cancer primitif et le cancer métastatique du foie
Am Arch. of Path. août 1960, 70, 226-232

11 - GIRARD, PLANCHU et CHAPUY
Le cancer primitif du foie chez l'adulte européen à propos de 90 cas.
Jour Med. de Lyon, 20 mars 1970, n° 1183, 773-796

12 - GLENERT J.
Cancer primitif du foie, étude autopsique de 104 cas
Act. Path.Micro Scand, 1961, 53, 50-60

13 - KNILL-JONES RP., BUCKLE RM., PARSONS V., CALNE RY. et WILLIAMS
Hypercalcémie dans le cancer primitif du foie. Etude avant et après transplantation hépatique
New England Jof Med., 1970, 282, 2047

14 - MAC DONALD RA.
Cirrhose et cancer primitif du foie
New Engl. J. Med, 20 déc. 1956, 255, n° 25, 1179-1183

15 - MAC FADZEAN (A JS), YEUNG (TT)
Hypoglycémie dans le cancer primitif du foie.
Arch. int. Med. 1956, 98, 720

16 - NAUDIN G., LECOUTURIER JP.
Le cancer primitif du foie de l'adulte.
CM 20 nov. 1971, 47, 7603-7623

17 - ONG GB., CHU ESH., YU FYK., LEE TC.
Rupture spontanée d'un nodule d'hépatome.
Brit. J. Surg. 1965, 52 - 123

18 - ORCEL L.
Les aspects structuraux des épithéliomes primitifs du foie chez l'homme.
Sem. Hôp. Paris, 20 Janv; 1958, 34, n° 3/1, 135-151

19 - PARAF A.
Polyglobulie et cancer primitif du foie
Sem. Hôp. 1962, 38, 1638

20 - PAYET M.
Le cancer primitif du foie. Considérations diagnostiques et étiologiques. A propos de 1200 cas.
Presse med., 1965, 73, n° 35, 1995-1998

21 - PEQUIGNOT H., ETIENNE JP., DELAVIERRE PH. et PETITE JP.
Les cancers primitifs du foie sur cirrhose. Augmentation de fréquence et observation chez des cirrhotiques connus et suivis.
la presse med., 1967, 75, n° 51, p. 2594-2600

22 - PLANCHU M., REVILLARD JP., GIRARD M.
Constatations anatomo-pathologiques à propos de 50 observations de cancer primitif du foie.
Arch. des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, Paris, 1963, 52, 12, 1308-1309

23 - RIDEEL A.
Hepatome malin
Brit. J. Surg., 1952, 40, 251

24 - SAN JOSE D., CADY A., WEST M., CHOMET B., ZIMMERMAN HJ.
Le cancer primitif du foie
AMJ digest. dis, août 1965, 10, n° 8, 657-674

25 - VAN DER VECKENS P.
Les tumeurs primitives et secondaires du foie et leurs coïncidences avec la cirrhose hépatique.
Journées françaises de gastro-entérologie - un volume - 1963
MASSON ed Paris.